Validierungsdokumentation
Arzneistoffe Fest

HiperScan GmbH

16. September 2022

Inhaltsverzeichnis

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

Begriffserklärung **19**

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

Validierungsberichte **25**
- 4-Aminobenzoesäure . . . 25
- 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid . . . 29
- Acetylcystein . . . 35
- Acetylsalicylsäure . . . 41
- Aciclovir . . . 49
- Aescin, wasserlöslich . . . 55
- Alanin . . . 61
- Albendazol . . . 67
- Alfatradiol . . . 73
- Allantoin . . . 85
- Allopurinol . . . 93
- alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat . . . 99
- Ambroxolhydrochlorid . . . 105
- Amifampridin . . . 115
- Amiloridhydrochlorid-Dihydrat . . . 121
- Amitriptylinhydrochlorid . . . 127
- Amphotericin B . . . 133
- Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion . . . 139
- Arginin . . . 145
- Argininhydrochlorid . . . 151
- Ascorbinsäure . . . 157
- Atropinsulfat . . . 165
- Bacitracin . . . 171
- Baclofen . . . 179
- Beclometasondipropionat . . . 183
- Benzocain . . . 189
- Benzoesäure . . . 199
- Benzydaminhydrochlorid . . . 205
- Betain-Monohydrat . . . 211
- Betamethason, mikronisiert . . . 217
- Betamethasondipropionat, mikronisiert . . . 223
- Betamethasonvalerat . . . 235
- Bifonazol . . . 259
- Biotin . . . 265
- Bismutgallat, basisches . . . 271
- Borsäure . . . 281
- Budesonid, mikronisiert . . . 287
- Butylhydroxytoluol . . . 297
- Butylscopolaminiumbromid . . . 305
- Calciumascorbat . . . 311

Calciumcitrat-Tetrahydrat . . . 317
Calciumgluconat . . . 325
Calciumglycerophosphat . . . 333
Calciumlactat-Pentahydrat . . . 341
Calciumpantothenat . . . 347
Campher, racemischer . . . 355
Cannabidiol . . . 361
Capsaicin . . . 371
Captopril . . . 377
Carbomer 35000 / 50000 . . . 385
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s) . . . 395
Cellulose, mikrokristallin . . . 403
Cetylstearylalkohole . . . 409
Chinidinsulfat . . . 423
Chinindihydrochlorid . . . 429
Chininhydrochlorid . . . 435
Chininsulfat . . . 441
Chinolingelb . . . 447
Chloralhydrat . . . 453
Chloramphenicol . . . 461
Chlorhexidindiacetat . . . 475
Chlorocresol . . . 485
Chlorprothixenhydrochlorid . . . 491
Chlortetracyclinhydrochlorid . . . 497
Cholesterol . . . 505
Cholinchlorid . . . 513
Cholinhydrogentartrat . . . 519
Chondroitinsulfat-Natrium . . . 525
Ciclopirox-Olamin . . . 529
Ciclosporin . . . 537
Ciprofloxacinhydrochlorid . . . 545
Citronensäure . . . 551
Citronensäure-Monohydrat . . . 571
Citrullin . . . 579
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat . . . 585
Clindamycinhydrochlorid . . . 591
Clioquinol . . . 603
Clobetasolpropionat . . . 617
Clonidinhydrochlorid . . . 637
Clotrimazol . . . 643
Coffein . . . 671
Colistinsulfat . . . 679
Cyanocobalamin / Methylcobalamin . . . 685
Cyproteronacetat . . . 691
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat . . . 699
Cystin . . . 705
Dapson . . . 711
Dequaliniumchlorid . . . 717
Dexamethason . . . 725
Dexamethasonacetat . . . 741
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat . . . 749
Diclofenac-Natrium . . . 755
Diltiazemhydrochlorid . . . 763
Dimethylfumarat . . . 783
Diphenhydraminhydrochlorid . . . 787
Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat . . . 793
Dithranol . . . 803

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Doxepinhydrochlorid . . . 811
Doxycyclinhyclat . . . 817
Doxylaminhydrogensuccinat . . . 823
Eisen(II)-gluconat-Hydrat . . . 829
Enalaprilmaleat . . . 835
Eosin gelblich . . . 839
Ephedrinhydrochlorid . . . 845
Epinephrinhydrogentartrat . . . 851
Erythromycin . . . 857
Estradiolbenzoat . . . 885
Estradiol-Hemihydrat . . . 893
Estradiolvalerat . . . 903
Estriol . . . 911
Ethacridinlactat-Monohydrat . . . 921
Ethinylestradiol . . . 929
Ethosuximid . . . 935
Ethylhydrogenfumarat-Calcium . . . 939
Fampridin . . . 945
Finasterid . . . 951
Fluocinolonacetonid, mikronisiert . . . 957
Folsäure-Hydrat . . . 963
Fructose . . . 969
Furosemid . . . 981
Fusidinsäure . . . 987
Gabapentin . . . 993
Galactose . . . 997
Gelatine, weiß . . . 1003
Gentamicinsulfat . . . 1009
Glucose . . . 1025
Glucose-Monohydrat . . . 1035
Glutamin . . . 1053
Glutaminsäure . . . 1059
Glutathion . . . 1065
Glycin . . . 1071
Glycopyrroniumbromid . . . 1077
Gramicidin . . . 1083
Griseofulvin . . . 1089
Guaifenesin . . . 1095
Harnstoff . . . 1101
Heparin-Natrium . . . 1123
Histamindihydrochlorid . . . 1129
Histidin . . . 1135
Hydrochinon . . . 1141
Hydrochlorothiazid . . . 1149
Hydrocortison . . . 1157
Hydrocortisonacetat . . . 1177
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s) . . . 1197
Ibuprofen . . . 1215
Indometacin . . . 1221
Iodoform . . . 1227
Ipratropiumbromid . . . 1235
Isoleucin . . . 1241
Isosorbiddinitrat 40% . . . 1247
Isoxsuprinhydrochlorid . . . 1257
Kaliumcitrat . . . 1263
Kaliumhydrogentartrat . . . 1271
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat . . . 1277

Kaliumsorbat 1283
Kaliumtartrat-Hemihydrat 1295
Ketaminhydrochlorid 1301
Ketoconazol 1307
Lactose-Monohydrat 1315
L-Äpfelsäure 1331
Leucin 1337
Levocarnitin 1343
Levothyroxin-Natrium 1349
Lidocain 1355
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat 1367
Lithiumorotat-Monohydrat 1385
Lysinhydrochlorid 1391
Macrogol 1500 1397
Macrogol 4000 1403
Magnesiumcitrat 1419
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat 1425
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig 1431
Magnesiumorotat-Dihydrat 1441
Magnesiumstearat 1447
Manganorotat-Dihydrat 1453
Mannitol 1457
Melatonin 1479
Menthol 1491
Mepivacainhydrochlorid 1507
Mesalazin 1513
Metamizol-Natrium-Monohydrat 1519
Methacholiniumchlorid 1525
Methionin 1531
Methionin, racemisches 1537
Methoxsalen 1543
Methyl-4-hydroxybenzoat 1551
Methylcellulosen 1559
Methylprednisolon 1571
Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat 1577
Metoprololtartrat 1583
Metronidazol 1589
Miconazolnitrat 1613
Minoxidil 1629
Mometasonfuroat, mikronisiert 1647
Monostearate 1663
Mupirocin-Calcium 1673
myo-Inositol 1679
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat 1685
Naphazolinhydrochlorid 1691
Naphazolinnitrat 1699
Naproxen 1705
Natriumacetat-Trihydrat 1709
Natriumascorbat 1715
Natriumcalciumedetat 1721
Natriumcitrat 1727
Natriumcromoglicat 1743
Natriumcyclamat 1749
Natriumedetat 1755
Natriumhyaluronat 1765
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat 1771
Natriumsalicylat, gepulvert 1777

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Natriumtetraborat 1783
Neomycinsulfat 1789
Neostigminbromid 1801
Nichtionische emulgierende Alkohole 1807
Nicotinamid 1813
Nicotinsäure 1819
Norethisteronacetat 1825
Nystatin 1831
Octenidindihydrochlorid 1843
Ofloxacin 1855
Omeprazol 1861
Ornithinaspartat 1869
Ornithinhydrochlorid 1875
Oxalsäure 1881
Oxetacain 1887
Oxybuprocainhydrochlorid 1893
Oxybutyninhydrochlorid 1899
Oxytetracyclinhydrochlorid 1907
Palmitoylascorbinsäure 1917
Pankreas-Pulver 1927
Papaverinhydrochlorid 1933
Paracetamol 1939
Patentblau V 1945
Phenazon 1951
Pheniraminmaleat 1957
Phenylalanin 1963
Phenylbutazon 1969
Phenylephrinhydrochlorid 1975
Phenytoin 1983
Pilocarpinhydrochlorid 1989
Poloxamer 407 1995
Polymyxin-B-sulfat 2001
Povidon 25, löslich 2009
Povidon-Iod 2015
Prasteron 2021
Prednicarbat, mikronisiert 2029
Prednisolon Hydrogensuccinat 2047
Prednisolon, mikronisiert 2053
Prednisolonacetat 2069
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium 2085
Prednison 2093
Pregnenolon 2099
Prilocainhydrochlorid 2105
Procainhydrochlorid 2111
Progesteron, mikronisiert 2117
Prolin 2133
Promethazinhydrochlorid 2139
Propranololhydrochlorid 2145
Propyl-4-hydroxybenzoat 2155
Propyphenazon 2161
Pyridoxal-5-phosphat 2167
Pyridoxinhydrochlorid 2173
Resorcin 2179
Ribavirin 2185
Riboflavin 2191
Riboflavinphosphat-Natrium 2199
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat 2205

Saccharin-Natrium 2211
Saccharose 2219
Salbutamolsulfat 2233
Salicylsäure 2237
Scopolaminhydrobromid 2257
Selenhefe 2263
Serin 2269
Silbereiweiß 2275
Sildenafilcitrat 2279
Sojalecithin (Instantform) 2287
Sorbinsäure 2293
Sorbitol 2301
Spironolacton 2309
Stärke 2319
Stearinsäure 50 2333
Sulfacetamid 2339
Sulfadiazin 2345
Sulfogaiacol-Hydrat 2351
Tacrolimus-Monohydrat 2357
Tannin 2361
Taurin 2369
Testosteron 2375
Testosteronpropionat 2383
Tetracain 2395
Tetracainhydrochlorid 2403
Tetracyclinhydrochlorid 2417
Thalidomid 2427
Theophyllin 2433
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat 2439
Thiaminchloridhydrochlorid 2445
Thiomersal 2451
Threonin 2457
Thymol 2463
Tobramycinsulfat 2469
Tosylchloramid-Natrium 2475
Tranexamsäure 2481
Tretinoin 2487
Triamcinolon, mikronisiert 2501
Triamcinolonacetonid 2507
Triclosan 2533
Trometamol 2559
Tropicamid 2569
Tryptophan 2575
Tyrosin 2581
Tyrothricin 2587
Ubidecarenon 2593
Uridin 2599
Valin 2605
Vancomycinhydrochlorid 2611
Vanillin 2617
Wachse / Fette 2623
Weinsäure 2653
Wollwachsalkohole 2661
Xylitol 2667
Xylometazolinhydrochlorid 2673
Xylose 2679
Zinkacetat-Dihydrat 2685

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Zinkgluconat 2691
Zinkstearat 2697

Anhang **2701**
Zusätzliche Kalibrierproben (*Typ A*) 2701
Zusätzliche Validierproben (*Typ B*) 2707
Zusätzliche Validierproben (*Typ C*) 2725
Anforderungen an die Validierung 2863
Konformität von *Apo-Ident* mit dem *Europäischen Arzneibuch* 2864
Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe 2865

Literatur **2869**

Index **2871**

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

a) Beschaffung der Proben aus den gleichen Quellen, aus denen Apotheken ihre Rezeptursubstanzen beziehen (Caelo, Fagron, Euro-OTC, . . . , siehe auch *DAC III.2. Bezugsquellennachweis für Rezepturbestandteile* [7]).

b) Überprüfung der Eignung nach *ApBetrO* §§ 6, 11, also Verfügbarkeit eines validen Hersteller-Zertifikates über Identität, Reinheit und Gehalt der Charge.

c) Erfassen von standardmäßig 40 Spektren der Probe in unterschiedlichen Lagen, an standardmäßig vier Geräten. Dabei erfolgt die Handhabung und Präsentation der Proben so wie später in der Apotheke.

d) Sichtkontrolle auf Auffälligkeiten in den Spektren. Bei Hinweisen auf Messfehler ist die Messung zu wiederholen. Fehlt eine Signatur im Spektrum, wird die Substanz ggf. als wenig aussichtsreich von vornherein ausgeschlossen (Die Spektren gehen trotzdem als unabhängige Spektren vom *Typ B* in die Validierung der Datenbank ein.)

e) Prüfung auf Identität. Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist auf der jeweiligen Substanzseite dieser Validierungsdokumentation der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz. Solche Proben untermauern die statistische Streuung der Originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.
Die *HiperScan GmbH* kooperiert mit einigen Lieferanten auf folgende Weise: Der Ausgangsstoff-Lieferant zieht in seinem Wareneingang eine ausreichend große Probe, sodass an einem Teil davon die NIR-Spektren aufgenommen werden können. Der Rest der Probe geht in die Analytik für die Marktfreigabe. Aus diesen Prüfungen auf Identität, Gehalt und Reinheit geht das Chargen-Zertifikat des Herstellers hervor, welches folglich auch die korrekte Identität der NIR-Referenzprobe belegt. Die NIR-Spektren sind somit zum Aufbau der Datenbank (*Typ A*) geeignet und können wahlweise auch zur Validierung (*Typ B*) herangezogen werden. Die Proben, auf die dies zutrifft, sind im Validierungsbericht durch eine Fußnote gekennzeichnet.

f) Ist die Identität der neuen Probe nachgewiesen, wird sie als Referenzprobe deklariert und die Spektren werden für den Aufbau der Datenbank freigegeben.

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

a) Bestimmung der Transformationsmatrix aus den Referenzspektren mittels Varianzmaximierung [8, 9]. (Es gehen immer *alle* Referenzspektren ein, auch wenn bei einem Update nur wenige Spektren dazugekommen sind.) Alle Referenzspektren erhalten die gleiche Datenvorbehandlung, die auch später im Feld (in den Apotheken) auf jedes Messspektrum angewendet wird.

b) Überprüfung, dass die Anzahl der verwendeten Hauptkomponenten weiterhin adäquat ist.

c) Berechnen der Grenzen für jede Substanz aus den Streuungen der Referenzspektren. Die Rechenvorschrift ist für jede Substanz einer Substanzklasse einheitlich.

d) Überprüfen der Abstände zwischen den Grenzen der trennbaren Substanzen: Die Distanzmatrix enthält die *Mahalanobis-Abstände* von jeder Substanz zu jeder anderen. Die Werte hin und zurück sind jeweils unterschiedlich, weil die Streuung der Ausgangssubstanz eingeht. Ist eine Distanz kleiner als der Mindestabstand, so gelten die Substanzen als nicht sicher trennbar. Der Mindestabstand ist auf $M \geq 9$ festgelegt. Der Entwickler des Modells darf einen größeren Mindestabstand festlegen (ein Wert für das gesamte *chemometrische Modell*), um die Trennschärfe zu erhöhen.

e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

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

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

3. Zusammenstellen der Validierspektren (Validierproben)

Für die Validierung werden bereitgestellt:

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

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

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

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

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

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

4. Validierungsläufe und Freigabe

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

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

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

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

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

Besonderheiten einzelner Substanzklassen

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

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

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

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

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

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

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

Aussagekraft der Prüfung mit *Apo-Ident*

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

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

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

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

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

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

Fazit

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Begriffserklärung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

mit r_p als Gesamtzahl der *Richtig-Positiven* Klassifikiationen und f_n als Gesamtzahl der *Falsch-Negativen* Klassifikationen. Die *Richtig-Positiv*-Rate ist ein Maß für die Erkennungsrate des validierten *Apo-Ident* Identmoduls.
Damit jede Substanz mit dem gleichen Gewicht eingeht, erfolgt die Wichtung der Spektren, wie für die Richtig-Negativ-Rate beschrieben.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

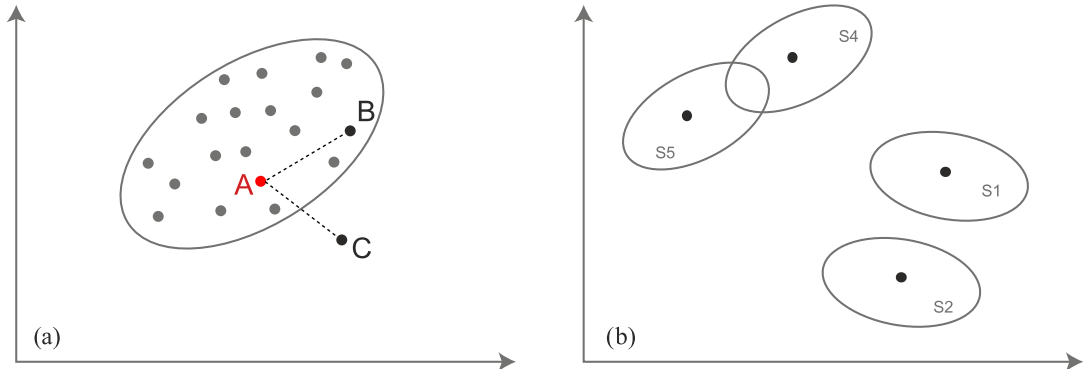

Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidschen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidschen Distanzen sind jedoch gleich.

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

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

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* wurden insgesamt 463 103 Spektren von 46 064 verschiedenen Chargen von insgesamt 890 Substanzen herangezogen.

Validierproben

Die Validierproben lassen sich in die folgenden Kategorien einteilen:

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	378	2299	122 510
Spezifische Klasse 26188	13	32	1550
BtM - Arzneistoffe Fest	16	77	6971
Drogen	51	61	2670

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 133 701 Spektren von 2469 Chargen von 458 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	501	2395	120 893
Drogen	249	448	20 733
Spezifische Klasse 26188	13	22	979
BtM - Arzneistoffe Fest	17	59	4069

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 146 674 Spektren von 2924 Chargen von 780 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Arzneistoffe Fest	409	35 637	166 424
Drogen	286	6020	14 372
BtM - Arzneistoffe Fest	15	712	1924
Spezifische Klasse 26188	3	7	8

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 182 728 Spektren von 42 376 Chargen von 713 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	121 075	95	43 599 057
Typ B	0	108 154	515	47 853 298
Typ C	0	161 417	2032	59 587 866

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,000 00 % (> 99,999 97 %)	99,851 90 % (> 99,848 45 %)
Typ B	100,000 00 % (> 99,999 97 %)	99,518 51 % (> 99,512 78 %)
Typ C	100,000 00 % (> 99,999 69 %)	98,273 65 % (> 98,216 51 %)

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**4-Aminobenzoesäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10005947-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

4-Aminobenzoesäure; Acidum 4-aminobenzoicum; p-Aminobenzoesäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
4-Aminobenzoesäure	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	178,22	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	4-Aminobenzoesäure	2111019	25867	50	20211208*
Euro OTC	4-Aminobenzoesäure	2203029	26050	40	20220408*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 611 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 60 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	4-Aminobenzoesäure	2008012	25394	40
Euro OTC	4-Aminobenzoesäure	2111019	25867SI†	10
Euro OTC	4-Aminobenzoesäure	2203029	26050SI†	10

- 146 614 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *4-Aminobenzoesäure*.
- 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.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *4-Aminobenzoesäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	90	0	133 611
Typ B	0	60	0	146 614
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *4-Aminobenzoesäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25867	25867	0,00	303,51
26050	26050	0,00	304,35

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**5-Aminolevulinsäurehydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20371-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

5-Aminolevulinsäurehydrochlorid; 5-Aminolävulinsäurehydrochlorid; Acidi aminolevulinici hydrochloridum; Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	7	3	75

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	100,93	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	5-Aminolevulinsä…	16357904	23208	40	1707616
Caelo	5-Aminolevulinsä…	16357904	23747	40	20170324
Caelo	5-Aminolevulinsä…	190219	24733	40	20190312*
Caelo	5-Aminolevulinsä…	192811002	25371	40	20191107
Caelo	5-Aminolevulinsä…	20004269	25645	40	20210202*
Fagron	5-Aminolevulinsä…	13K27-N02	21339	40	20131125

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	5-Aminolevulinsä…	17A12-B07-332960	23403	40	20170131
Fagron	5-Aminolevulinsä…	17A12-B07-332960	23404	40	20170131
Fagron	5-Aminolevulinsä…	19K14-F02-366541	25372	40	20191209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 335 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05-347714	24099	40
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	21G28-B05-216542	25843	50
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	21L14-B01-220727	26082	40
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	192811002	25371SI†	40
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	20004269	25645SI†	40
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19K14-F02-366541	25372SI†	40
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	21G28-B05-216542	25843SI	75
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	21L14-B01-220727	26082SI	10

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

- 146 339 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 107 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 79 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13C-19-N07	1
Biosynth AG	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	F05-3695208	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	11355616	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12093205	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12093208	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13017402	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13017403	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13K27-N02	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14145003	2
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14145007	3
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14145011	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15254803	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16357902	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16357910	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18026102	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05-347711	1
Caelo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05-37711	1
Caeolo	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15254803	1
Caesar & Loretz GmbH	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	192811002	1
Caesar & Loretz GmbH	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	20004269005	1
Euro OTC	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18L03-B01-357231	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	11I30-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12c23-n05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12H20-N01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	12K26-N05	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13C19-N05	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13G18-B06-355728	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13H13-N07	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13J29-N03	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	13K27-N02	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14K04-B01-297971	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	14K13-B01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15C06-B02-305245	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15J23-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	15J23-B06-314284	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02-316734	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02-317459	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16A11-B02-318406	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16E17-B08-324962	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16G27-B10	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16I12-B06	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16I12-B06-326185	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16K17-B09-328197	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	16K17-B09-330371	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17/22-B02-342555	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	1701-b05-342090	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17A12-B07-331744	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17A12-B07-331745	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17F01-B05-338204	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17F01-B06_337165	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17F01-B06-337163	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17F01-B06-337164	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17I22-B02	3
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17I22-B02-343410	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17I22-B02-343411	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17L18-B05-344673	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	17l22-B02-343410	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05	4
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18C16-B05-347714	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18D10-B02-361711	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18D17-B02349681	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18G13-806-352897	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18G13-B06	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18G13-B06-355728	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18L03-B01	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18L03-B01-360101	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19G31-B02	5
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19G31-B02-363475	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19G31-B02-364672	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19G31-B02-36473	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19K14-F02-366541	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19K14-F02-366544	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	19K14-F02-368326	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	20A29-F05-369528	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	20F04-F01-371115	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	20F04-F02-371121	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	21G28-B05-213714	2
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	25414	1
Fagron	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	7447	1
Fiebig	5-Aminolevulinsäurehydrochlo…	18c16-b05-347711	1

- 182 621 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 542 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet.

Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	335	0	146 339
Typ C	0	105	2	182 621

Die Substanz/Substanzgruppe *5-Aminolevulinsäurehydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,2090 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,1308 % (> 95,3271 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21339	23208	54,40	126,99
23208	23208	0,00	126,78
23403	23208	47,08	125,38
23404	23208	39,26	126,23
23747	23208	6,20	126,74
24733	24733	0,00	122,63
25371	23208	37,93	128,93
25372	23208	45,41	126,11
25645	25645	0,00	126,05

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Acetylcystein**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20040-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Acetylcystein; Acetylcysteinum; N-Acetyl-L-Cystein

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Acetylcystein	7	10	35

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Estriol	243,98	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Acetylcystein	12299020	21315	40	20121026
Caelo	Acetylcystein	161398	22469	60	20160520*
Euro OTC	Acetylcystein	1208026-01	21628	60	20121116
Euro OTC	Acetylcystein	1510016	22228	60	20151116*
Euro OTC	Acetylcystein	1610011	22854	40	20161107*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Acetylcystein	2202014	26090	40	20220512*
Fagron	Acetylcystein	15C16-B06-308039	22886	40	20150402

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 460 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Acetylcystein	163340	23035	40
Caelo	Acetylcystein	20004543008	25989	40
Euro OTC	Acetylcystein	1801037	23956	40
Euro OTC	Acetylcystein	1809026	24302	40
Euro OTC	Acetylcystein	1907008	24837	40
Euro OTC	Acetylcystein	1911003	24981	40
Euro OTC	Acetylcystein	2003061	25315	40
Euro OTC	Acetylcystein	2010011	25524	40
Fagron	Acetylcystein	18B01-B04-357511	24703	40
Fagron	Acetylcystein	18K06-B02-363236	25043	40
Caelo	Acetylcystein	20004543008	25989SI	40
Euro OTC	Acetylcystein	2202014	26090SI†	20

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

- 146 214 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 62 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 36 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylcystein*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylcystein	1011171701	1
Caelo	Acetylcystein	10230713	1
Caelo	Acetylcystein	12299004	1
Caelo	Acetylcystein	12299021	1
Caelo	Acetylcystein	12299027	1
Caelo	Acetylcystein	130702601	1
Caelo	Acetylcystein	15114007	2
Caelo	Acetylcystein	15114013	2
Caelo	Acetylcystein	16139802	2
Caelo	Acetylcystein	16139808	1
Caelo	Acetylcystein	16334006	7
Caelo	Acetylcystein	16334007	1
Caelo	Acetylcystein	17357305	3
Caelo	Acetylcystein	18180402	1
Caelo	Acetylcystein	18180405	2
Caelo	Acetylcystein	18180409	1
Caelo	Acetylcystein	18180412	2
Caelo	Acetylcystein	18180421	1
Caelo	Acetylcystein	192757006	2
Caesar & Loretz GmbH	Acetylcystein	20004543006	1
Euro OTC	Acetylcystein	120802601	2
Euro OTC	Acetylcystein	12299010	1
Euro OTC	Acetylcystein	1307026-01	1
Euro OTC	Acetylcystein	1505011-01	1
Euro OTC	Acetylcystein	1510016-01	3
Euro OTC	Acetylcystein	1610011-01	1
Euro OTC	Acetylcystein	1610011-02	1
Euro OTC	Acetylcystein	180103701	1
Euro OTC	Acetylcystein	1809026-01	2
Euro OTC	Acetylcystein	1911003-02	4
Fagron	Acetylcystein	13A22N07	1
Fagron	Acetylcystein	14C28-B05-292386	1
Farmalabor	Acetylcystein	P1701913-003	1
Gehe	Acetylcystein	16139813	1
phar	Acetylcystein	1610011-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PharmaZell GmbH/Noweda	Acetylcystein	1911003-02	1
Phoenix 06.06.2014	Acetylcystein	1208026-01	1
Phoenix goettin	Acetylcystein	1208026-01	1
Phönix	Acetylcystein	1208026	1
Sanacorp 07.03.2016 10,...	Acetylcystein	15114007	1
Sanacorp	Acetylcystein	18180405	1

- 182 666 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 586 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	460	0	146 214
Typ C	0	62	0	182 666

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 90,3226 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21315	22228	15,48	247,57
21628	22469	12,65	246,20
22228	22228	0,00	247,28
22469	22469	0,00	249,46
22854	22854	0,00	243,98
22886	22228	13,66	248,97
26090	26090	0,00	248,96

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Acetylsalicylsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20449-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Acetylsalicylsäure; Acidum acetylosalicylicum; Acidum acetylsalicylicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Acetylsalicylsäure	7	7	91

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Midazolamhydrochlorid	87,06	–
⋮	⋮	⋮
Dithranol	>50	39,17
Dequaliniumchlorid	>50	48,56
Benzoesäure	>50	68,79
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	87,70
Eosin gelblich	>50	242,34
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	278,61
Levothyroxin-Natrium	>50	612,40
Tannin	>50	745,70

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Acetylsalicylsäure sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297509	21383	40	20131014
Caelo	Acetylsalicylsäure	161316	23064	40	20160825*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	21597	45	20130904
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407026-01	21637	60	20140801
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042	22377	40	20160204*
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1608037	22820	40	20160921*
Fagron	Acetylsalicylsäure	14E02-B04-297099	22949	40	20140515

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 396 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 330 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	173098	23806	40
Caelo	Acetylsalicylsäure	20003902006	25929	40
Caelo	Acetylsalicylsäure	22000047	26011	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1703010	23388	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805004	24120	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805003	24127	40
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	2007003	25345	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	20003902006	25929SI	40
Caelo	Acetylsalicylsäure	22000047	26011SI	10

- 146 344 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 319 Spektren von 201 *Apo-Ident*-Kunden aus 93 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Acetylsalicylsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 91 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2077J14	1
ACM	Acetylsalicylsäure	KNC2152J13	1
Alliance Healthcare	Acetylsalicylsäure	18122605	1
Anzag	Acetylsalicylsäure	20003902010	1
Bombastus	Acetylsalicylsäure	1212005-01	1
Bombastus	Acetylsalicylsäure	17023102	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	10099907	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1061117/17023107	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1110417	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	11257126	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212203	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212219	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212223	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212230	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212233	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212234	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	12212236	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	13297511	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324101	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324105	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324109	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324116	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324118	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	13324119	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14189603	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	14250101	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081301	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081304	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081308	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	15081310	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15122701	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334902	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334907	7
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334910	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334914	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	15334917	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	160104202	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	16131607	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	170230107	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023102	11
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023107	11
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023108	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023110	18
Caelo	Acetylsalicylsäure	17023111	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1703010-02	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	1703010-03	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	17309801	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	17329204	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	1805004-02	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	18108303	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	18108306	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	18108311	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122601	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122602	12
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122605	15
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122612	14
Caelo	Acetylsalicylsäure	18122615	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	191166001	9
Caelo	Acetylsalicylsäure	191166003	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	191166005	4
Caelo	Acetylsalicylsäure	19116601	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	19116602	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	19116604	13
Caelo	Acetylsalicylsäure	200003902006	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	20003902003	7
Caelo	Acetylsalicylsäure	20003902004	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	20003902006	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	20003902008	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	20003902010	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	2000392003	2
Caelo	Acetylsalicylsäure	2000392006	3
Caelo	Acetylsalicylsäure	2000392010	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	301115	1
Caelo	Acetylsalicylsäure	54018122612	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Acetylsalicylsäure	191166001	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Acetylsalicylsäure	19116604	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Acetylsalicylsäure	191166001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Acetylsalicylsäure	191166001	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334914	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	15334917	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	18108311	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	18122605	3
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	18122612	2
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	191166001	2
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	191166005	1
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	19116604	3
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	20003902003	3
Caesar & Loretz GmbH	Acetylsalicylsäure	20003902006	2
Caesar & Loretz/Geilenk...	Acetylsalicylsäure	19116604	1
Calo	Acetylsalicylsäure	15334902	1
EuRho	Acetylsalicylsäure	1307024-01	2
EuRho	Acetylsalicylsäure	1407025-01	1
EuRo Gehe	Acetylsalicylsäure	147026-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1011015-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1107007-01	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1212005-01	3
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1307024-01	6
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1407025-01	17
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1501046-01	5
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1601042-02	2
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1703010-03	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805004-01	3
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	1805004-02	3
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	18122602	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	20030611-1	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	2007003-02	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	3518A-01012	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	4017Q-01012	1
Euro OTC	Acetylsalicylsäure	815A-01012	1
Fagron	Acetylsalicylsäure	14B10-B02-296841	1
Gehe	Acetylsalicylsäure	10365302	1
GEHE	Acetylsalicylsäure	17023110	1
Gehe	Acetylsalicylsäure	18122602	1
Gehe	Acetylsalicylsäure	18122605	2
L12	Acetylsalicylsäure	15334917	1
Novacyl / Gehe	Acetylsalicylsäure	191166001	1
Noweda	Acetylsalicylsäure	10040403	1
Phoenix/Cealo	Acetylsalicylsäure	17356301	1
Phoenix	Acetylsalicylsäure	13324107	1
Phoenix	Acetylsalicylsäure	19116604	1
Phönix	Acetylsalicylsäure	13324114	1
Phönix	Acetylsalicylsäure	191166005	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	1307024-01	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	13324109	1
sanacorp	Acetylsalicylsäure	14250101	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	17329204	1
Sanacorp	Acetylsalicylsäure	17329205	1

- 182 409 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 530 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	305	0	133 396
Typ B	0	326	4	146 344
Typ C	0	315	4	182 409

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0328 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	98,7879 % (> 97,8788 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,7461 % (> 97,8056 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21383	22377	11,79	115,75
21597	22377	12,59	114,47
21637	22377	20,51	116,48
22377	22377	0,00	116,40
22820	22820	0,00	115,10
22949	22377	10,07	113,67
23064	23064	0,00	115,36

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Aciclovir**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21677-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Aciclovir; Aciclovirum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Aciclovir	4	2	19

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	98,03	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-294559	21677	60	AR-15-FG-002570-01
Fagron	Aciclovir	13B04-B40-302333	21761	60	20131217
Fagron	Aciclovir	14G07-B05-296462	21831	60	20140728
Fagron	Aciclovir	19I17-F02-366255	25064	40	20191202

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

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

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 37 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aciclovir*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Aciclovir	18I18-B04-355420	1
Fagron	Aciclovir	146501524	1
Fagron	Aciclovir	14g07-b05-296462	1
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-307743	1
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-315379	13
Fagron	Aciclovir	15A15-B10-323362	1
Fagron	Aciclovir	15AS15-B10-307743	1
Fagron	Aciclovir	16GK09-B05-332754	1
Fagron	Aciclovir	16K09-B05-328196	4
Fagron	Aciclovir	17G11-B01-339460	1
Fagron	Aciclovir	17G11-B01-342081	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Aciclovir	18/18-B04-358573	1
Fagron	Aciclovir	18I18-B04-355420	1
Fagron	Aciclovir	18I18-B04-358573	1
Fagron	Aciclovir	19I17-F02-366255	1
Fagron	Aciclovir	19I17-F02-366256	2
Fagron	Aciclovir	19i17-F02-367853	1
Fagron	Aciclovir	19I17-FO2-366256	1
Fagron	Aciclovir	19l17-F02	1
Fagron	Aciclovir	ACV1019008	1
Fagron	Aciclovir	ACV1116001	1

- 182 691 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 600 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	36	1	182 691

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,2973 % (> 89,1892 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21677	21677	0,00	196,13
21761	21677	7,25	193,30
21831	21677	17,67	194,80
25064	21677	14,74	192,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Aescin, wasserlöslich**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20377-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Aescin, wasserlöslich; Aescinum solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Aescin, wasserlöslich	7	3	3

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	50,82	–
⋮	⋮	⋮
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	66,35
Hydrocortison	>50	93,44
Atropinsulfat	>50	122,58
Chinolingelb	>50	149,86
Thalidomid	>50	193,36
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	225,18
Kaliumsorbat	>50	255,60
Saccharin-Natrium	>50	291,36
Calciumorotat-Dihydrat	>50	383,39
Propranololhydrochlorid	>50	534,93
Phenytoin	>50	848,53

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	1310020-01	21238	40	AR-15-FG-005777-01
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	1506038	21838	60	20150708*
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	1605021	22684	40	20160609*
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	2009019	25410	40	20201009*
Euro OTC	Aescin, wasserlö…	2106010	25707	50	20210715*
Fagron	Aescin, wasserlö…	12K22-N13	21237	40	20121127
Fagron	Aescin, wasserlö…	12I07-B40-306607	22610	40	1610369

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 391 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich*.

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

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

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Aescin, wasserlöslich*.

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

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

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

- 182 722 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	133 391
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	6	0	182 722

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9000 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21237	21238	6,73	112,11
21238	21238	0,00	106,39
21838	21838	0,00	123,39
22610	22610	0,00	116,07
22684	22684	0,00	118,51
25410	25410	0,00	116,58
25707	25707	0,00	126,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Alanin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`23776-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Alanin; Alaninum; L-Alanin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Alanin	2	1	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Alanin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Arginin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylalanin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Valin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Alanin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycin	69,82	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Alanin	1710009	23776	40	20171018*
Euro OTC	Alanin	2008025	25396	40	20200910*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 621 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Alanin	1601033-01	23905	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 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.

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

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Alanin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Alanin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 621
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23776	23776	0,00	179,66
25396	25396	0,00	161,04

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Albendazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21596-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Albendazol; Albendazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Albendazol	3	4	15

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bifonazol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Econazol	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Thalidomid	175,70	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Albendazol	12J25-B40-293217	21596	45	AR-15-FG-002571-01
Fagron	Albendazol	18C21-B04-351586	24578	40	20180625
Fagron	Albendazol	20B27-F01-373154	25714	40	20200901

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 576 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*.

- 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
Fagron	Albendazol	14B05-B41-299704	21730	60
Fagron	Albendazol	14B05-B41-314321	22940	40
Fagron	Albendazol	16B04-B06-322057	22968	40
Fagron	Albendazol	16B04-B06-329519	23017	40

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 21 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Albendazol*.

- 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
Fagron	Albendazol	14B05-B41	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-305249	1
Fagron	Albendazol	14B05B41-312959	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-312959	1
Fagron	Albendazol	14b05-b41-314321	1
Fagron	Albendazol	14B05-B41-314321	1
Fagron	Albendazol	16B04-B06-322055	2
Fagron	Albendazol	16B04-B06-329519	1
Fagron	Albendazol	16B04-B06-337998	2
Fagron	Albendazol	18C21-B04	1
Fagron	Albendazol	18C21-B04-350057	1
Fagron	Albendazol	18C21-B04-351584	1
Fagron	Albendazol	18C21-B04-351585	3
Fagron	Albendazol	18C21-B04-351586	1
Fagron	Albendazol	18C21-B04-357034	1
Fagron	Albendazol	18C21-B04x3	1
Fagron	Albendazol	20B27-F01-373151	1

- 182 707 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 604 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	125	0	133 576
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	21	0	182 707

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,2000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 71,4286 %)

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21596	21596	0,00	294,55
24578	21596	35,06	306,18
25714	21596	42,85	302,67

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Alfatradiol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20292-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Alfatradiol; 17-alpha-Estradiolum; Alfatradiolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Alfatradiol	10	7	218

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	94,34	–
⋮	⋮	⋮
Capsaicin	>50	56,79
Levocarnitin	>50	124,14
Oxybutyninhydrochlorid	>50	149,65
Natriumcitrat	>50	149,85
Prednicarbat, mikronisiert	>50	187,81
Norethisteronacetat	>50	215,91
Pyridoxal-5-phosphat	>50	226,37
Cyproteronacetat	>50	272,79
Tetracain	>50	321,75
Chininhydrochlorid	>50	393,14
Amitriptylinhydrochlorid	>50	466,07
Methoxsalen	>50	576,57
Heparin-Natrium	>50	611,62
Valin	>50	644,40
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	666,73
Amifampridin	>50	1556,99
Triclosan	>50	1652,07
Saccharose	>50	1743,49

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935	40	20161017

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	24662	40	20180804
Caelo	Alfatradiol	13201601	21476	120	20130812
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477	60	20130812
Caelo	Alfatradiol	191599	24747	40	20190812*
Caelo	Alfatradiol	20004170	25553	40	20210106*
Caelo	Alfatradiol	20004170	25553SI	40	20210106*
Caelo	Alfatradiol	20002390	25561	40	20200914*
Caelo	Alfatradiol	20002390	25561SI	40	20200914*
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714	50	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	21714SI	60	1509288
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511	40	20160419*
Euro OTC	Alfatradiol	1603019	22511SI	40	20160419*
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	20940	40	1402683
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933	40	20151117
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934	40	20151117
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22934SI	40	20151117

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 810 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 132 891 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 800 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Alfatradiol	161804	23354	40
Caelo	Alfatradiol	191598	24738	40
Euro OTC	Alfatradiol	1902020	24621	40
Euro OTC	Alfatradiol	2002017	25118	40
Euro OTC	Alfatradiol	2006005	25473	40
Euro OTC	Alfatradiol	2103003	25689	50
Euro OTC	Alfatradiol	2201003	25948	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	22935SI†	40
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	24662SI†	40
Caelo	Alfatradiol	13201601	21477SI†	60
Caelo	Alfatradiol	161804	23354SI	40
Caelo	Alfatradiol	191598	24738SI	40
Caelo	Alfatradiol	191599	24747SI†	40
Euro OTC	Alfatradiol	1902020	24621SI	40
Euro OTC	Alfatradiol	2002017	25118SI	40
Euro OTC	Alfatradiol	2006005	25473SI	40
Euro OTC	Alfatradiol	2103003	25689SI	50
Euro OTC	Alfatradiol	2201003	25948SI	40
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-323877	22933SI†	40

- 145 874 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 677 Spektren von 327 *Apo-Ident*-Kunden aus 227 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 218 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance	Alfatradiol	19159803	1
Anzag / Gehe	Alfatradiol	14C20-B02-294943	1
Audor Pharma	Alfatradiol	1617M-03305	1
Audor Pharma	Alfatradiol	18C23-B05-352725	1
Audor Pharma	Alfatradiol	2019Q-03305	1
Audor Pharma	Alfatradiol	2818A-03305	1
Audor Pharma	Alfatradiol	33-16-I-62P2985A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1404001-01A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1404001-01-A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP1504015-01A	4
Audor Pharma	Alfatradiol	AP21-16-II-14P4511	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP21-16-II-14P4511A	9
Audor Pharma	Alfatradiol	ap2116l114p4511a	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33_16_I_62P2985A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP3316I42P2945A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-42P2945A	3
Audor Pharma	Alfatradiol	AP3316I62P2985A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	3
Audor Pharma	Alfatradiol	AP33-18-I-68P3620A	5
Audor Pharma	Alfatradiol	AP35_17_II_85P3624A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP35-17-II-85P3524A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP35-17-II-85P3624	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP35-17-II-85P3624-1A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	ap35-17-II-85P3624A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	AP35-17-II-85P3624A	4
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5100461A	2
Audor Pharma	Alfatradiol	AP5104925A	6
Audor Pharma	Alfatradiol	AP514925A	1
Audor Pharma	Alfatradiol	APXP103DAA	2
Audor Pharma	Alfatradiol	APXPC0071A	2
Bombastus	Alfatradiol	16G05-B01-335789	1
Caelo	Alfatradiol	10319904	1
Caelo	Alfatradiol	10319909	1
Caelo	Alfatradiol	11061001	2
Caelo	Alfatradiol	11061004	1
Caelo	Alfatradiol	11061005	1
Caelo	Alfatradiol	111161607	1
Caelo	Alfatradiol	11161805	4
Caelo	Alfatradiol	11161807	3
Caelo	Alfatradiol	12164201	4
Caelo	Alfatradiol	12164207	7
Caelo	Alfatradiol	12H29-N05	2
Caelo	Alfatradiol	13130805	5
Caelo	Alfatradiol	13130806	2
Caelo	Alfatradiol	13130808	1
Caelo	Alfatradiol	13201605	2
Caelo	Alfatradiol	14037904	3
Caelo	Alfatradiol	14130104	1
Caelo	Alfatradiol	14139102	3
Caelo	Alfatradiol	14139103	6
Caelo	Alfatradiol	14139104	14
Caelo	Alfatradiol	14139105	2
Caelo	Alfatradiol	14318502	2
Caelo	Alfatradiol	14318509	1
Caelo	Alfatradiol	14318511	3
Caelo	Alfatradiol	14318512	3
Caelo	Alfatradiol	14318514	2
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294943	2
Caelo	Alfatradiol	14C20-B02-294944	1
Caelo	Alfatradiol	14I22-B30-302019	1
Caelo	Alfatradiol	15356801	16
Caelo	Alfatradiol	15356804	8
Caelo	Alfatradiol	1536801	1
Caelo	Alfatradiol	15380001	9
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-310227	1
Caelo	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Caelo	Alfatradiol	16087501	10
Caelo	Alfatradiol	16087502	7
Caelo	Alfatradiol	16087504	15
Caelo	Alfatradiol	16087507	1
Caelo	Alfatradiol	16087510	3
Caelo	Alfatradiol	160875105728	1
Caelo	Alfatradiol	16087511	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Alfatradiol	16087512	9
Caelo	Alfatradiol	16180406	4
Caelo	Alfatradiol	16180408	7
Caelo	Alfatradiol	16180409	19
Caelo	Alfatradiol	16180412	1
Caelo	Alfatradiol	16180413	1
Caelo	Alfatradiol	16180415	2
Caelo	Alfatradiol	16G05-B01-335789	1
Caelo	Alfatradiol	16G-B01-328254	1
Caelo	Alfatradiol	17G03-B11-341398	1
Caelo	Alfatradiol	18180409	1
Caelo	Alfatradiol	19159801	3
Caelo	Alfatradiol	19159802	4
Caelo	Alfatradiol	19159803	9
Caelo	Alfatradiol	19159804	16
Caelo	Alfatradiol	19159805	4
Caelo	Alfatradiol	191599002	1
Caelo	Alfatradiol	191599003	7
Caelo	Alfatradiol	19A24-B03-360709	1
Caelo	Alfatradiol	19K06-F04	1
Caelo	Alfatradiol	20002390001	1
Caelo	Alfatradiol	20002390003	4
Caelo	Alfatradiol	20002390006	7
Caelo	Alfatradiol	20004170001	1
Caelo	Alfatradiol	20004170003	1
Caelo	Alfatradiol	20004170004	3
Caelo	Alfatradiol	20004170006	4
Caelo	Alfatradiol	20004170009	3
Caelo	Alfatradiol	2000417001	1
Caelo	Alfatradiol	2061504	1
Caelo	Alfatradiol	21D20-F06-378303	1
Caelo	Alfatradiol	2830	1
Caelo	Alfatradiol	4318512	1
Caelo	Alfatradiol	5051406	1
Caelo	Alfatradiol	5107516	1
Caelo	Alfatradiol	511211	1
Caeol/Noweda	Alfatradiol	16180410	1
Caesar & Loretz GmbH/ J…	Alfatradiol	20002390003	1
Caesar & Loretz GmbH/all	Alfatradiol	191599003	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Alfatradiol	20002390006	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Alfatradiol	19159804	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Alfatradiol	20F18-F01-372920	2
Caesar & Loretz GmbH/P	Alfatradiol	19159801	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Alfatradiol	19159805	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16087512	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16180407	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16180408	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16180409	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	16180413	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	19159803	3
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	191599002	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	191599003	3
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	191599005	2
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	20002390003	2
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	20002390004	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	20002390006	1
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	20004170001	2
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	20004170004	2
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	20004170006	4
Caesar & Loretz GmbH	Alfatradiol	22000053005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz/Sanacorp	Alfatradiol	16180409	1
Caesar und Loretz GmbH	Alfatradiol	16087502	1
Caesar&Lorenz/Phoenix	Alfatradiol	16087502	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Alfatradiol	12164207	1
Caesar/Lorenz	Alfatradiol	11061001	1
carlo	Alfatradiol	10319903	1
Chiracon GmbH	Alfatradiol	AP35-17-II-85P3624	1
Chiracon/Phoenix	Alfatradiol	35-19-I-14P3693	1
Euro OTC	Alfatradiol	121696	1
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-01	2
Euro OTC	Alfatradiol	1404001-02	1
Euro OTC	Alfatradiol	15356804	1
Euro OTC	Alfatradiol	160301901	1
Euro OTC	Alfatradiol	16087510	2
Euro OTC	Alfatradiol	16180410	1
Euro OTC	Alfatradiol	200201702	1
Euro OTC	Alfatradiol	2006005-01	1
Euro OTC	Alfatradiol	2103003-01	1
Euro OTC	Alfatradiol	AP21-16-II-14P4511A	1
Euro OTC	Alfatradiol	AP33-16-I-62P2985A	1
Euro OTC	Alfatradiol	AP33-16-l-62P2985A	1
Fagron	Alfatradiol		2
Fagron	Alfatradiol	11B07-N05	1
Fagron	Alfatradiol	11D07-N19	1
Fagron	Alfatradiol	11G22-N11	2
Fagron	Alfatradiol	11k25-N01	1
Fagron	Alfatradiol	11K25-N01	3
Fagron	Alfatradiol	12D19-N03	6
Fagron	Alfatradiol	12H29-N05	4
Fagron	Alfatradiol	12J27-B08-314546	1
Fagron	Alfatradiol	12L19-N08	7
Fagron	Alfatradiol	12L19-No8	1
Fagron	Alfatradiol	13201605	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	19
Fagron	Alfatradiol	13G19-N06	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-N09	1
Fagron	Alfatradiol	13G19-No6	2
Fagron	Alfatradiol	13L30B32	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32	2
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290739	1
Fagron	Alfatradiol	13L30B32-290741	1
Fagron	Alfatradiol	13l30b32290742	1
Fagron	Alfatradiol	13L30-B32-290742	1
Fagron	Alfatradiol	14/22-B30-302017	3
Fagron	Alfatradiol	14722-B30-302018	1
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294943	3
Fagron	Alfatradiol	14C20-B02-294944	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294942	1
Fagron	Alfatradiol	14G07-B99-294945	4
Fagron	Alfatradiol	14I22-B30	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01	1
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310227	5
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310228	3
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-310229	3
Fagron	Alfatradiol	15G07-B01-311881	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-314546	1
Fagron	Alfatradiol	15J27B08318164	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318164	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-318783	1
Fagron	Alfatradiol	15J27-B08-321786	2
Fagron	Alfatradiol	16G05-801	1
Fagron	Alfatradiol	16g05-b01-324614	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-324614	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-325108	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-326866	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-328254	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-332379	4
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-334055	3
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-335789	6
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-337352	2
Fagron	Alfatradiol	16G05-B01-337353	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-Bo1-332379	1
Fagron	Alfatradiol	16G05-N01-335789	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11	3
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11_348862	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-341398	2
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-341399	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-345093	5
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-346962	1
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-348862	2
Fagron	Alfatradiol	17G03-B11-348863	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05	2
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05_350996	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05_354802	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-350996	4
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-352724	2
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-352725	1
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-354802	8
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-356316	2
Fagron	Alfatradiol	18C23-B05-4802	1
Fagron	Alfatradiol	19A24-B003360712	1
Fagron	Alfatradiol	19A24-B03	3
Fagron	Alfatradiol	19A24-B03_360710	1
Fagron	Alfatradiol	19A24-B03-360709	2
Fagron	Alfatradiol	19A24-B03-360710	11
Fagron	Alfatradiol	19AB03360709	1
Fagron	Alfatradiol	19K06-F04	1
Fagron	Alfatradiol	19K06F04366005	1
Fagron	Alfatradiol	19K06-F04-366005	10
Fagron	Alfatradiol	19K06-F04-366006	1
Fagron	Alfatradiol	19K06-F04-366007	1
Fagron	Alfatradiol	20F18-F01	1
Fagron	Alfatradiol	20F18F01372918	2
Fagron	Alfatradiol	20F18-F01-372918	8
Fagron	Alfatradiol	20F18-F01372920	1
Fagron	Alfatradiol	20F18-F01-372920	2
Fagron	Alfatradiol	20F8-FD1	1
Fagron	Alfatradiol	20I22-F02-374255	1
Fagron	Alfatradiol	20I22-F02-374256	1
Fagron	Alfatradiol	21D20-F06	2
Fagron	Alfatradiol	21D20F06378303	2
Fagron	Alfatradiol	21D20-F06-378303	2
Fagron	Alfatradiol	21D20-F06-378305	2
Fagron	Alfatradiol	21D20-F06-379262	1
Fagron	Alfatradiol	2735	1
Fagron	Alfatradiol	324614	1
Fagron	Alfatradiol	5102432	1
Fagron	Alfatradiol	5111184	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Alfatradiol	5115018	1
Fagron	Alfatradiol	5119507	2
Fagron	Alfatradiol	5122243	2
Fagron	Alfatradiol	9011904	1
Fagron	Alfatradiol	F04-3660005	1
Fagron	Alfatradiol	F04-3660006	1
Fagron	Alfatradiol	XP101UT	1
Fargon/AHD	Alfatradiol	17G03-B11	1
Fargon/Kehr	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Fargon	Alfatradiol	21D20-F06-379262	1
Fgron / Alliance Healthc.	Alfatradiol	16G05-B01-328254	1
Fiebig/Farago	Alfatradiol	19A24-B03-360709	1
fragon/phonix	Alfatradiol	17G03-B11-341399	1
Gatt-Koller	Alfatradiol	180077661	1
Gatt-Koller	Alfatradiol	1803210	2
Gehe/Fragron	Alfatradiol	5111184	2
Gehe	Alfatradiol	16087501	1
GEHE	Alfatradiol	16087512	1
Gehe	Alfatradiol	19159801	1
gepepharm/Phoenix	Alfatradiol	19054203	2
Hirsch	Alfatradiol	12L19-N08	2
Kehr	Alfatradiol	18C23-B05-350996	1
Kwizda	Alfatradiol	529068	1
Noweda am 10.08.2018	Alfatradiol	16087510	1
Noweda/Fragron	Alfatradiol	16G05-B01-332379	1
Noweda	Alfatradiol	16G05-B01-324614	2
Noweda	Alfatradiol	19159803	1
Phönix	Alfatradiol	15356801	1
Phönix	Alfatradiol	33-18-1-68P3620A	1
Phönix	Alfatradiol	APXPC0071A	1
Phönix	Alfatradiol	B05-3509906	1
Proquina / Gehe	Alfatradiol	19A24-B03-360711	1
Proquina / Gehe	Alfatradiol	5122243	1
Proquina / Gehe	Alfatradiol	6882478	1
Proquina / Gehe	Alfatradiol	F04-3660006	1
Proquina / Sanacorp	Alfatradiol	F04-3660005	1
Sanacorp, 39,57EUR, 27.1.17	Alfatradiol	700670-0011	1
Sanacorp	Alfatradiol	13201605	1
Sanacorp	Alfatradiol	15356804	1
Sanacorp	Alfatradiol	19159802	2
Sanacorp	Alfatradiol	2103003-01	1
Shandong Northwest Manu...	Alfatradiol	AEC160522	1
Shandong northwest manu...	Alfatradiol	AEC151211	1
VDL 1.7.14;40.30 euro	Alfatradiol	13G19-N06	1

- 182 051 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 397 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Alfatradiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Alfatradiol* geprüft

und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	810	0	132 891
Typ B	0	800	0	145 874
Typ C	0	671	6	182 051

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2593 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,1137 % (> 98,6706 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20940	20940	0,00	117,65
21476	22511	21,74	127,98
21477	22511	24,30	127,41
21714	21714	0,00	124,96
22511	22511	0,00	121,90
22933	22511	9,53	122,35
22934	22511	5,01	121,70
22935	25553	9,42	133,70
24662	24747	40,12	130,43
24747	24747	0,00	130,94
25553	25553	0,00	132,75
25561	25561	0,00	131,25

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Allantoin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20079-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Allantoin; Allantoinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Allantoin	7	5	112

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Minoxidil	192,99	–

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

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Allantoin	181586	24235	40
Caelo	Allantoin	191828	24894	40
Caelo	Allantoin	21003135	25848	50
Euro OTC	Allantoin	1811006	24344	40
Euro OTC	Allantoin	2101022	25593	40

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 484 Spektren von 216 *Apo-Ident*-Kunden aus 115 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allantoin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 112 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Allantoin	1609012-01	1
Anzag;18.03.15;2,76EUR	Allantoin	14247602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	10064008	4
Caelo	Allantoin	10064012	1
Caelo	Allantoin	10064015	1
Caelo	Allantoin	10318305	1
Caelo	Allantoin	10318312	1
Caelo	Allantoin	10318313	2
Caelo	Allantoin	1113E-01087	1
Caelo	Allantoin	11247504	5
Caelo	Allantoin	11247510	2
Caelo	Allantoin	11247511	2
Caelo	Allantoin	121127	1
Caelo	Allantoin	1225101	1
Caelo	Allantoin	12251501	4
Caelo	Allantoin	12251502	2
Caelo	Allantoin	12251505	7
Caelo	Allantoin	12251510	9
Caelo	Allantoin	12251511	1
Caelo	Allantoin	12374401	1
Caelo	Allantoin	12374403	8
Caelo	Allantoin	12374404	2
Caelo	Allantoin	12374407	4
Caelo	Allantoin	12374408	1
Caelo	Allantoin	12374409	15
Caelo	Allantoin	12374414	8
Caelo	Allantoin	12374415	10
Caelo	Allantoin	12374417	1
Caelo	Allantoin	12374418	2
Caelo	Allantoin	12374422	8
Caelo	Allantoin	12374423	2
Caelo	Allantoin	1251505	1
Caelo	Allantoin	140512	1
Caelo	Allantoin	1406011-05	1
Caelo	Allantoin	14247602	6
Caelo	Allantoin	14247609	10
Caelo	Allantoin	14247610	1
Caelo	Allantoin	1522000	1
Caelo	Allantoin	152200012	1
Caelo	Allantoin	15220004	1
Caelo	Allantoin	15220005	2
Caelo	Allantoin	15220006	17
Caelo	Allantoin	15220007	4
Caelo	Allantoin	15220008	10
Caelo	Allantoin	15220010	3
Caelo	Allantoin	15220011	2
Caelo	Allantoin	15220012	11
Caelo	Allantoin	1522008	1
Caelo	Allantoin	15275302	1
Caelo	Allantoin	15275304	3
Caelo	Allantoin	15275305	3
Caelo	Allantoin	15275312	8
Caelo	Allantoin	16228903	13
Caelo	Allantoin	16228904	1
Caelo	Allantoin	16228906	16
Caelo	Allantoin	16228913	2
Caelo	Allantoin	16228914	3
Caelo	Allantoin	16228915	28
Caelo	Allantoin	17355901	2
Caelo	Allantoin	17355903	19
Caelo	Allantoin	17355904	1
Caelo	Allantoin	17355905	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Allantoin	1811006-01	1
Caelo	Allantoin	18158602	11
Caelo	Allantoin	18158604	10
Caelo	Allantoin	18158605	4
Caelo	Allantoin	18158606	1
Caelo	Allantoin	18158613	1
Caelo	Allantoin	1918202	1
Caelo	Allantoin	191828002	1
Caelo	Allantoin	19182802	1
Caelo	Allantoin	19182803	5
Caelo	Allantoin	20002009004	1
Caelo	Allantoin	20004518002	1
Caelo	Allantoin	20004518003	1
Caelo	Allantoin	20004526003	3
Caelo	Allantoin	20071202	1
Caelo	Allantoin	20140612-15	1
Caelo	Allantoin	2264594	1
Caelo	Allantoin	2713431	1
Caelo	Allantoin	2713448	1
Caelo	Allantoin	28101702	1
Caelo	Allantoin	4247602	1
Caelo	Allantoin	5051402	1
Caelo	Allantoin	81542099	1
Caelo	Allantoin	81542358	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Allantoin	17355905	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Allantoin	191828002	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Allantoin	18158605	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Allantoin	191828002	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Allantoin	20002009004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Allantoin	18158604	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Allantoin	20002009004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Allantoin	18158604	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251505	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12251510	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374403	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374415	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	12374416	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	14247602	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	18158602	2
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	18158604	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	18158605	1
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	191828002	4
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	19182803	3
Caesar & Loretz GmbH	Allantoin	20004518002	1
Caesar & Loretz Hilden	Allantoin	17355903	1
Caesar & Loretz	Allantoin	16228906	1
Caesar&Loretz GmbH	Allantoin	12374409	1
Cealo/Phönix	Allantoin	18158602	1
celo/Jenne	Allantoin	12374403	1
Deretil SA / Alliance H...	Allantoin	2101022-01	1
DSM Nutritional Prod./ ...	Allantoin	12251505	1
EuRho / Phoenix	Allantoin	1406011-03	1
EuRho	Allantoin	1406011-04	1
Euro OTC	Allantoin	140104601	1
Euro OTC	Allantoin	1401046-01	3
Euro OTC	Allantoin	1406011	2
Euro OTC	Allantoin	1406011-01	7
Euro OTC	Allantoin	1406011-02	3
Euro OTC	Allantoin	140601103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Allantoin	1406011-04	1
Euro OTC	Allantoin	1406011-05	1
Euro OTC	Allantoin	15220008	2
Euro OTC	Allantoin	1609012-01	10
Euro OTC	Allantoin	160901202	1
Euro OTC	Allantoin	1609012-02	3
Euro OTC	Allantoin	1609012-03	2
Euro OTC	Allantoin	16228915	1
Euro OTC	Allantoin	18110006-01	1
Euro OTC	Allantoin	1811006	1
Euro OTC	Allantoin	1811006-01	11
Euro OTC	Allantoin	1811006-02	7
Euro OTC	Allantoin	1811006-03	5
Euro OTC	Allantoin	2101022-01	3
Euro OTC	Allantoin	5024-000077	1
Euro OTC	Allantoin	K93504015	1
Fagron	Allantoin	11J11-N11	3
Fagron	Allantoin	12B09-N09	1
Fagron	Allantoin	12C30-N04	1
Fagron	Allantoin	13A21-N07	3
Fagron	Allantoin	13G16-N07	6
Fagron	Allantoin	13I03-B05-289430	1
Fagron	Allantoin	16228905	2
Fagron	Allantoin	5011E-01087	1
Fargron/AHD	Allantoin	13G16-N07	1
Gehe	Allantoin	12251510	1
Gehe	Allantoin	14247603	1
Gehe	Allantoin	15220012	1
Gehe	Allantoin	1609012-02	1
Gehe	Allantoin	17355903	1
Gehe	Allantoin	1811006-02	1
Ichthyol-Gesellschaft	Allantoin	16228915	1
Kehr	Allantoin	15220008	1
Krieger/Hedinger	Allantoin	15220006	1
Merck	Allantoin	1406011-05	1
Merck	Allantoin	160901201	1
Merck	Allantoin	1609012-01	1
Noweda	Allantoin	1609012-01	1
Noweda	Allantoin	16228915	1
Phoenix 08.10.14	Allantoin	1401046-01	1
Sanacorp	Allantoin	12251501	1
Sanacorp	Allantoin	12251510	1
Sanacorp	Allantoin	12374409	2
Sanacorp	Allantoin	12374422	1
Sanacorp	Allantoin	15275312	1
Spinnrad	Allantoin	1217503012	1
VDL 17.10.14	Allantoin	12374415	1

- 182 244 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 506 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	482	2	182 244

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,5868 % (> 98,9669 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21216	22756	10,28	281,13
21625	22750	10,34	281,51
22750	22750	0,00	276,34
22756	22756	0,00	270,10
22810	22750	6,04	271,63
23629	23629	0,00	267,40
23635	23635	0,00	268,96
24095	22750	6,24	274,65

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Allopurinol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22243-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Allopurinol; Allopurinolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Allopurinol	2	2	15

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycin	114,24	–

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

Kalibrierproben

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

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 133 541 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

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

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

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

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 33 Spektren von 14 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Allopurinol*.
- 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
Caesar & Loretz GmbH	Allopurinol	18E23-B02-350905	1
Fagron	Allopurinol	14E15-B05_315557	1
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-315557	14
Fagron	Allopurinol	14E15B05-320787	1
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-320787	1
Fagron	Allopurinol	14E15-B05-337862	4
Fagron	Allopurinol	14E15-B08	1
Fagron	Allopurinol	18E23-B02	1
Fagron	Allopurinol	18E23-B02-350905	1
Fagron	Allopurinol	18E23-B02-357777	1
Fagron	Allopurinol	190261502	1
Fagron	Allopurinol	19061206	1
Fagron	Allopurinol	200250306	1
Fagron	Allopurinol	200803107	1
Fagron	Allopurinol	B02-3509005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Allopurinol	B02-3616000	1
Phönix	Allopurinol	200612506	1

- 182 695 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 606 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	33	0	182 695

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 81,8182 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22243	22243	0,00	188,56
22345	22243	3,44	190,65
22836	22243	4,02	191,83

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20433-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat; Alpha-Tocopherolacetat 50% CWS/S Trockenextrakt; alpha-Tocopherylis acetatis pulvis

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	9	5	18

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
all-rac-alpha-Tocopherolacetat	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Colecalciferol-Trockenkonzentrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycerolmonostearat, emulgierend	94,70	–
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	>50	21,47
Amphotericin B	>50	42,21
Polymyxin-B-sulfat	>50	46,38
Nystatin	>50	48,82
Colistinsulfat	>50	52,20
Selenhefe	>50	56,81
Estriol	>50	63,15
Estradiol-Hemihydrat	>50	66,47
Cyanocobalamin	>50	66,77
Riboflavin	>50	75,26
Calciumglycerophosphat	>50	92,28
Triamcinolon, mikronisiert	>50	99,66
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	117,78
Calciumpantothenat	>50	136,60
Gelatine, weiß	>50	153,43
Methylcobalamin	>50	165,39
Natriumhyaluronat	>50	177,39
Scopolaminhydrobromid	>50	201,58

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tosylchloramid-Natrium	>50	211,27
SyrSpend® SF Alka	>50	217,19
Reisstärke	>50	237,15
Oxalsäure	>50	319,01
Maisstärke	>50	326,16
SyrSpend® SF pH4	>50	411,70
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	434,41
Weizenstärke	>50	513,27
Kartoffelstärke	>50	544,10
Fructose	>50	737,24

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1110021-02	20907	40	20120104
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1305032-01	21680	60	AR-15-FG-001194-01
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1507001	21842	60	20130708*
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1603046	22543	40	20160429*
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	1907033	24841	40	20190820*
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	2005022	25277	40	20200728*
Euro OTC	alpha-Tocopherol…	2101019	25599	40	20210323*
Fagron	alpha-Tocopherol…	13H30-B02-287169	21609	60	AR-15-FG-006388-01
Fagron	alpha-Tocopherol…	14B03-B04-295113	21959	60	20140224

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat--Trockenkonzentrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 133 261 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003	23424	40
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1810024	24309	40
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	2106013	25780	50
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	2111015	25889	50
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	16H30-B05-326792	22948	40
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	2111015	25889SI	10

- 146 444 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1507001-02	1
Caelo	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1603046-02	2
Caelo	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-01	1
EuRho	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1810024-01	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1110021-02	2
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1507001-01	2
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	160304602	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1603046-02	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	170500301	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-02	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-04	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	181002401	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1810024-01	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	190033-01	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	190703302	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	200502201	1
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	2005022-01	3
Euro OTC	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	2106013-01	1
Euro/Sanacorp	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	150700101	1
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	13H30-B02-287169	1
Fagron	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	16H30-B05-326792	1
Kehr	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-03	2
Sanacorp	alpha-Tocopherolacetat-Trock…	1705003-03	1

- 182 698 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 602 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	230	0	146 444
Typ C	0	30	0	182 698

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20907	21680	6,82	115,45
21609	21609	0,00	115,97
21680	21680	0,00	118,91
21842	21842	0,00	117,75
21959	21680	11,45	130,55
22543	22543	0,00	122,46
24841	24841	0,00	144,38
25277	25277	0,00	126,36
25599	25599	0,00	135,71

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ambroxolhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20742-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ambroxolhydrochlorid; Ambroxoli hydrochloridum; Ambroxolum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ambroxolhydrochlorid	10	12	118

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bromhexinhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Polymyxin-B-sulfat	106,12	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Ambroxolhydrochl…	161996	22636	40	20160810*
Caelo	Ambroxolhydrochl…	171582	23344	40	20170607*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl…	11110008-01	20742	40	1401146
Euro OTC	Ambroxolhydrochl…	1311032-01	21244	40	20131219
Euro OTC	Ambroxolhydrochl…	1509032	21942	60	20151027*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl…	1601008	22298	60	20160119*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ambroxolhydrochl…	1602015	22347	60	20160217*
Euro OTC	Ambroxolhydrochl…	1604035	22550	40	20160428*
Fagron	Ambroxolhydrochl…	13I24-N02	21230	40	20131017
Fagron	Ambroxolhydrochl…	19E01-B02-361735	24821	40	20190606

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.
- 133 241 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 540 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.
- 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	Ambroxolhydrochlorid	172860	23801	40
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	190618	24524	40
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	22000044	26000	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002	22800	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004	23155	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021	23894	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009	24155	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1811039	24423	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904001	24623	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1911002	24969	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2011004	25463	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2201029	25943	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	22000044	26000SI	10
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2011004	25463SI	40
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2201029	25943SI	10

- 146 134 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 889 Spektren von 367 *Apo-Ident*-Kunden aus 119 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ambroxolhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 118 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Ambroxolhydrochlorid	15G15-B01-316109	1
APO IDENT	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	2
APO IDENT	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	2
apo-ident	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	1
Audor Pharma	Ambroxolhydrochlorid	1911002-02	2
Caedo	Ambroxolhydrochlorid	192983012	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199602	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16199603	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	16309201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17002902	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17002904	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	170522AH/16309201	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	171102101	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158201	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158202	6
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158203	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17158204	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	17286001	7
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1801306	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013201	8
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013202	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013202/P-23041821	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013205	9
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013206	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013208	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013209	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013211	22
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013214	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013216	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013219	5
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	18013221	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061803	13
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061804	25
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061805	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061809	14
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061813	3
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	19061815	26
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	1911002-01	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	192983001	20
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	192983002	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	192983003	2
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	192983006	18
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	192983008	30
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	192983011	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	192983012	9
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	20003999002	21
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	20003999003	9
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	20003999008	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	20003999011	4
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	2000399915	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	2011004-01	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	2021904	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	2100086001	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	26011902	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	27101707	1
Caelo	Ambroxolhydrochlorid	AXL0512201612	1
Caeolo/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	2
Caesar & Loretz GmbH/ K…	Ambroxolhydrochlorid	192983008	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Ambroxolhydrochlorid	20003999002	3
Caesar & Loretz GmbH/G	Ambroxolhydrochlorid	19061809	3
Caesar & Loretz GmbH/gehe	Ambroxolhydrochlorid	19061804	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	19061815	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	192983012	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	20003999002	5
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Ambroxolhydrochlorid	19061804	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Ambroxolhydrochlorid	192983008	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	17286001	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	18013205	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	18013211	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	18013219	3
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	19061803	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	19061804	6
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	19061805	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	19061809	2
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	19061815	5
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983001	7
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983002	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983003	4
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983006	3
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983008	4
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983010	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983011	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	192983012	4
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	20003998002	2
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	20003999002	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	20003999003	2
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	20003999008	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	20003999011	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	20003999014	1
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	20003999017	2
Caesar & Loretz GmbH	Ambroxolhydrochlorid	21001184001	2
Caesar & Loretz	Ambroxolhydrochlorid	19061809	1
Cealo/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	171158204	1
Chem & Pharma	Ambroxolhydrochlorid	AXL0361201310	1
Ensbona/Eimermacher	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	1
E-plus	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	1
Eu Rho	Ambroxolhydrochlorid	1911002-02	1
EuRho/ NOWEDA	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	1
EuRho/ NOWEDA	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	1
Eurho/Anzag	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	1
EuRho/Fiebig	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	1
EuRho/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	2011004-02	1
EuRho/ph	Ambroxolhydrochlorid	1911002-01	1
Eurho/Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	190400101	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	2
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1911002-02	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	2011001-01	1
EuRho	Ambroxolhydrochlorid	2011004-01	1
Euro OCT/	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1(1806009-01)	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1311032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1601015-2	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-02	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	160215-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604032-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-01	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	11
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-01	13
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	20
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	170192	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-01	12
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	170200402	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	11
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	171102-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	171102101	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	21
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01/P-030518	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1711021-02	28
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	33
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1806009-1	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	181103901	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	43
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	190400-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904001	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904001-0	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	190400101	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	64
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	19040101	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1904401	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	191002-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	19110002-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1911001-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	191100201	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1911002-01	39
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1911002-02	24
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	191102-02	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	1911022-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2(1904001-01)	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2011004-01	25
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2011004-02	3
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	2011004-04	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	27061702	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	3111805	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	811030-01	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	axl0492201608	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	AXL056201709	1
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	AXL0592201803	2
Euro OTC	Ambroxolhydrochlorid	AXL0601201807	1
Euro/Noweda	Ambroxolhydrochlorid	1509032-01	1
Euro/Noweda	Ambroxolhydrochlorid	181103901	1
Euro/Phönix	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	1
Euroo/Gehe	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	1
EuroTOC	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	12K12-N02	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	1602015-01	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	16G12-B06-326184	1
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	16G12-B06-333330	2
Fagron	Ambroxolhydrochlorid	17K30-B04-352348	1
Fiebig	Ambroxolhydrochlorid	1911002-01	2
Gatt-Koller	Ambroxolhydrochlorid	180600901	1
Gatt-Koller	Ambroxolhydrochlorid	181103901	2
Gehe amax	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	1
Gehe	Ambroxolhydrochlorid	16199602	1
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	1
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	1
Gehe	Ambroxolhydrochlorid	18013211	1
GEHE	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	3
Gehe	Ambroxolhydrochlorid	19061804	2
Gehe	Ambroxolhydrochlorid	1911002-01	3
Gehe	Ambroxolhydrochlorid	192983001	1
Gehe	Ambroxolhydrochlorid	20003999011	1
Gehe	Ambroxolhydrochlorid	2011004	1
Kehr	Ambroxolhydrochlorid	18013201	1
Noweda 23.07.2019	Ambroxolhydrochlorid	19061804	1
Noweda/ Caesar&Lorenz G...	Ambroxolhydrochlorid	192983001	1
Noweda/EuRo	Ambroxolhydrochlorid	1609002-02	1
Noweda	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	1
Noweda	Ambroxolhydrochlorid	17158201	2
Noweda	Ambroxolhydrochlorid	19061804	1
Noweda	Ambroxolhydrochlorid	1911002-02	1
Phoenix 09.10.2017	Ambroxolhydrochlorid	1702004-02	2
Phoenix 21.6.2019, 17,35EUR	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	1
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	1604035-02	1
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	200003999011	1
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	20003999017	1
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	3188	1
Phoenix	Ambroxolhydrochlorid	3198	1
PHÖNIX	Ambroxolhydrochlorid	1702004-01	1
Phönix	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	1
Sanacorp EURO	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp/EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	3
Sanacorp/EuRho	Ambroxolhydrochlorid	1904001-01	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	170204-02	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	1711021-01	2
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	18013219	2
SANACORP	Ambroxolhydrochlorid	1811039-01	2
SANACORP	Ambroxolhydrochlorid	19061802	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	192983001	1
Sanacorp	Ambroxolhydrochlorid	21001184001	1
Ven Petro	Ambroxolhydrochlorid	1911002-01	1
Ven Petro-Chem	Ambroxolhydrochlorid	1806009-01	1

- 181 839 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 507 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	133 241
Typ B	0	540	0	146 134
Typ C	0	879	10	181 839

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,8751 % (> 98,5377 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20742	20742	0,00	127,04
21230	21942	10,96	146,29
21244	22550	5,88	135,80
21942	21942	0,00	146,27
22298	22298	0,00	136,11
22347	22347	0,00	132,84
22550	22550	0,00	133,56
22636	22636	0,00	128,28
23344	23344	0,00	131,85
24821	21942	11,04	147,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Amifampridin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20317-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amifampridin; 3,4-Diaminopyridin; Amifampridinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Amifampridin	6	4	35

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Minoxidil	213,10	–
⋮	⋮	⋮
Natriumcitrat	>50	188,20
Heparin-Natrium	>50	193,94
Capsaicin	>50	242,07
Saccharose	>50	489,62
Chininhydrochlorid	>50	557,79
Oxybutyninhydrochlorid	>50	562,66
Levocarnitin	>50	570,91
Alfatradiol	>50	571,09
Prednicarbat, mikronisiert	>50	587,65
Pyridoxal-5-phosphat	>50	746,12
Methoxsalen	>50	927,84
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	950,84
Triclosan	>50	1007,52
Tetracain	>50	1208,20
Cyproteronacetat	>50	1369,24
Norethisteronacetat	>50	1577,38
Amitriptylinhydrochlorid	>50	2510,58
Valin	>50	3960,75

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Amifampridin	17251208	24177	40	20171117
Caelo	Amifampridin	19180701	25392	40	2104347
Fagron	Amifampridin	13F05-N01	20901	41	20130606
Fagron	Amifampridin	16A22-B04-317264	22321	60	20160204
Fagron	Amifampridin	19K01-F01-366966	25175	40	20191219
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B	22848	40	20160822

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 261 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 440 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 230 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Amifampridin	2108004	25818	50
Euro OTC	Amifampridin	2201034	25951	40
Fagron	Amifampridin	17J11-B01-340962	23766	40
Inresa	Amifampridin	33-16-I-77P3018	23723	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Amifampridin	2108004	25818SI	10
Euro OTC	Amifampridin	2201034	25951SI	10
Fagron	Amifampridin	19K01-F01-366966	25175SI[†]	40

- 146 444 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 79 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amifampridin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Amifampridin	13f05-n01	1
Caelo	Amifampridin	17251206	6
Caelo	Amifampridin	17251207	1
Caelo	Amifampridin	17251209	1
Caelo	Amifampridin	17251210	4
Caelo	Amifampridin	19180702	2
Caelo	Amifampridin	19180703	1
Caelo	Amifampridin	33-15-IV-56P2749	1
Caelo	Amifampridin	33-15IV-56P2749B	1
Caesar & Loretz GmbH	Amifampridin	19180702	1
Fagron	Amifampridin	11/14-N03	1
Fagron	Amifampridin	11K07-N02	1
Fagron	Amifampridin	13F07-N07	1
Fagron	Amifampridin	13K14-M01	1
Fagron	Amifampridin	13L12-M03	1
Fagron	Amifampridin	13L12-M06	2
Fagron	Amifampridin	14H11-B06	3
Fagron	Amifampridin	14H11-B06-298447	2
Fagron	Amifampridin	15B20-B02	2
Fagron	Amifampridin	16D05-B01	1
Fagron	Amifampridin	16D05-B01-318216	1
Fagron	Amifampridin	16K15-B03-330546	1
Fagron	Amifampridin	17J11-B01-343013	1
Fagron	Amifampridin	17L19-B02-352347	1
Fagron	Amifampridin	18G04-B14-353053	3
Fagron	Amifampridin	20J13-F01	1
Gehe	Amifampridin	13F07-N07	1
Inresa Arzneimittel GmbH	Amifampridin	33-16-I-77P3018/1307	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749	2
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B	3
Inresa	Amifampridin	33-15-IV-56P2749B/22	3
Inresa	Amifampridin	33-16-I-77P3018	3
Inresa	Amifampridin	33-16-I-77P3018/1307	2
Inresa	Amifampridin	3316I77P301816022018	1
Inresa	Amifampridin	508670001	1
inresa	Amifampridin	58010001	1
inresa	Amifampridin	580710001	2
Inresa	Amifampridin	580710001	7
inresa	Amifampridin	58710001	2
inresa	Amifampridin	631350001	1
Inresa	Amifampridin	631350001	3
Inresa	Amifampridin	63150001	1
Loba Feinchemie	Amifampridin	580710001	2
Sanacorp	Amifampridin	17251209	1

- 182 649 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 585 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	261	0	133 440
Typ B	0	230	0	146 444
Typ C	0	79	0	182 649

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,7011 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 92,4051 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20901	25392	9,45	307,04
22321	25392	9,16	307,50
22848	25392	12,18	305,77
24177	25392	6,44	309,11
25175	25392	6,37	308,45
25392	25392	0,00	311,33

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Amiloridhydrochlorid-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21879-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amiloridhydrochlorid-Dihydrat; Amiloridi hydrochloridum dihydricum; Amiloridum hydrochloricum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	3	3	8

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	127,51	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amiloridhydrochl…	13J08-B04-288620	21879	60	AR-16-FG-008919-01
Fagron	Amiloridhydrochl…	13J08-B04-304547	22339	60	20131024
Fagron	Amiloridhydrochl…	17F02-B06-335953	23525	40	20170630

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 133 541 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	15C25-B05-325653	22834	40
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	16K07-B02-329114	23119	40
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	21D20-F01-379327	25904	40
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	21D20-F01-379327	25904SI	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 9 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amiloridhydrochlorid-Dihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ebert 04.04.2014	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	13J08-B04	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	17J02-B04	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	17J02-B04-341175	2
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	18C08-B03-353047	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	18K16-B01-360014	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	3100/07/15	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	3100-03-12	1
Fagron	Amiloridhydrochlorid-Dihydrat	3100-07-15	1

- 182 719 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 613 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	9	0	182 719

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21879	21879	0,00	139,34
22339	21879	5,29	139,67
23525	21879	48,17	144,24

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Amitriptylinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22844-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amitriptylinhydrochlorid; Amitriptylini hydrochloridum; Amitriptylinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Amitriptylinhydrochlorid	5	2	46

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Doxylaminhydrogensuccinat	98,79	–
⋮	⋮	⋮
Cyproteronacetat	>50	72,95
Oxybutyninhydrochlorid	>50	123,68
Prednicarbat, mikronisiert	>50	142,03
Levocarnitin	>50	188,77
Capsaicin	>50	217,44
Natriumcitrat	>50	240,06
Tetracain	>50	262,75
Valin	>50	315,53
Methoxsalen	>50	355,47
Norethisteronacetat	>50	418,92
Chininhydrochlorid	>50	452,87
Alfatradiol	>50	472,20
Pyridoxal-5-phosphat	>50	474,04
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	512,04

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Heparin-Natrium	>50	651,21
Triclosan	>50	1791,80
Saccharose	>50	2280,32
Amifampridin	>50	2409,73

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Amitriptylinhydr…	16C31-B01-325540	22844	40	20160425
Fagron	Amitriptylinhydr…	18A16-B06-348643	24180	40	1909242
Fagron	Amitriptylinhydr…	21G23-B03-213920	25842	50	20210906
Inresa	Amitriptylinhydr…	005669/17112016	22845	40	1705099
Inresa	Amitriptylinhydr…	005669/06022017	23078	40	20160524

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 491 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	17E11-B02-335098	23528	40
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362280	24689	40
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	21G23-B03-213920	25842SI†	10

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 102 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 50 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amitriptylinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 46 Chargen, 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	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-b02-368626	1
Euro OTC	Amitriptylinhydrochlorid		1
Euro OTC	Amitriptylinhydrochlorid	1019Q-03993	1
Euro OTC	Amitriptylinhydrochlorid	1506024	2
Euro OTC	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362280	1
Euro OTC	Amitriptylinhydrochlorid	2715E-07209	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	12496176	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	17E-11-B02-335096	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	17E11-B02-337699	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	17E11-B02-340187	3
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06	2
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-344853	3
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-348642	3
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-348643	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-353064	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06-353065	2
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	18A16-B06_346046	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	1901746	4
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19c08-802372547	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19c08-b02	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02	7
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362279	3
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362280	4
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C-08-B02-362280	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-362281	2
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-363377	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-363378	4
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-365573	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-365574	4
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-367679	2
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-3686207	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-368627	5
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-370336	5
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-372647	6
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-374309	2
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02-370336	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	2012436	2
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	21C29-803	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	21C29-B03	4
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	21C29-B03-211252	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	21G23-B03-213920	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	2-36862007	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	B02-3686207	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	B02-3703306	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	B03-2112502	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	B03-2139109	1
Fagron	Amitriptylinhydrochlorid	B03-2139200	1
Fragon/Sanacorp	Amitriptylinhydrochlorid	1901746	1
GEHE	Amitriptylinhydrochlorid	17E11-B02	1
Inresa	Amitriptylinhydrochlorid	17112016/P-17031721	1
Inresa	Amitriptylinhydrochlorid	5945/12102017	1
Inresa	Amitriptylinhydrochlorid	5945/13122017	1
SANACORP	Amitriptylinhydrochlorid	19C08-B02	1

- 182 626 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 572 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	210	0	133 491
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	102	0	182 626

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 94,1176 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22844	24180	10,07	160,46
22845	22845	0,00	153,62
23078	22845	3,97	152,14
24180	24180	0,00	165,23
25842	24180	13,47	168,33

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Amphotericin B**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20933-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Amphotericin B; Amphotericinum B

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Amphotericin B	6	5	5

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	63,27	18,35
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	76,70	16,94
Cyanocobalamin	>50	25,32
Colistinsulfat	>50	26,65
Nystatin	>50	31,85
Riboflavin	>50	48,36
Calciumpantothenat	>50	59,07
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	65,47
Selenhefe	>50	65,54
Estradiol-Hemihydrat	>50	69,68
Triamcinolon, mikronisiert	>50	71,30
Methylcobalamin	>50	76,12
Calciumglycerophosphat	>50	79,98
Estriol	>50	84,35
Gelatine, weiß	>50	84,54
Scopolaminhydrobromid	>50	127,19
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	132,78
Natriumhyaluronat	>50	135,23
Tosylchloramid-Natrium	>50	146,34
SyrSpend® SF Alka	>50	147,14
Reisstärke	>50	190,70
Oxalsäure	>50	242,71
Maisstärke	>50	279,66
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	322,10
SyrSpend® SF pH4	>50	323,72
Weizenstärke	>50	410,42
Kartoffelstärke	>50	435,08
Fructose	>50	485,76

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-02	20933	40	1403224
Euro OTC	Amphotericin B	1512026-01	22813	40	20160121
Euro OTC	Amphotericin B	2008028	25397	40	20200930*
Euro OTC	Amphotericin B	2105013	25761	50	20210826*
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21338	40	1508271
Fagron	Amphotericin B	13I16-N02	21951	60	20130911
Fagron	Amphotericin B	16L06-B04-333234	23530	40	20170103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 391 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Amphotericin B	2202018	26031	40
Euro OTC	Amphotericin B	2203033	26089	40
Fagron	Amphotericin B	20G16-F06-373576	25715	50
Euro OTC	Amphotericin B	2202018	26031SI	10
Euro OTC	Amphotericin B	2203033	26089SI	20

- 146 434 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Amphotericin B*.
- 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
Euro OTC	Amphotericin B	1305033-03	12
Euro OTC	Amphotericin B	1803036-01	1
Fagron	Amphotericin B	16D05-B04	1
Fagron	Amphotericin B	16106-b04-333234	1
Fagron	Amphotericin B	18Job-B02-358370	1
Fagron	Amphotericin B	5173	1

- 182 711 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 615 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	133 391
Typ B	0	240	0	146 434
Typ C	0	17	0	182 711

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20933	20933	0,00	76,70
21338	21338	0,00	80,26
21951	21338	10,45	81,45
22813	20933	9,31	75,68
23530	20933	13,45	76,37
25397	25397	0,00	77,26
25761	25761	0,00	77,45

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20457-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	4	3	11

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
SyrSpend® SF pH4	31,43	15,67
SyrSpend® SF Alka	35,57	24,67
Reisstärke	41,23	25,10
Natriumhyaluronat	47,51	20,42
Weizenstärke	51,32	24,79
⋮	⋮	⋮
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / …	>50	24,08
Maisstärke	>50	25,90
Colistinsulfat	>50	29,05
Polymyxin-B-sulfat	>50	29,76
Calciumglycerophosphat	>50	32,12
Kartoffelstärke	>50	34,72
Amphotericin B	>50	43,63
Cyanocobalamin	>50	44,45
Bacitracin	>50	48,61
Riboflavin	>50	59,72
Selenhefe	>50	61,59
Calciumpantothenat	>50	77,91
Tosylchloramid-Natrium	>50	83,09
Oxalsäure	>50	91,92
Fructose	>50	98,78
Gelatine, weiß	>50	100,68
Nystatin	>50	102,77
Scopolaminhydrobromid	>50	103,83
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	116,58
Triamcinolon, mikronisiert	>50	130,62
Estradiol-Hemihydrat	>50	139,56
Methylcobalamin	>50	167,86
Estriol	>50	170,24

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Arabisches Gummi…	14141901	21431	120	AR-15-FG-006809-01
Caelo	Arabisches Gummi…	15413201	22653	40	AR-17-FG-000844-01
Caelo	Arabisches Gummi…	181860	24730	40	20180725*
Caelo	Arabisches Gummi…	192248013	25501	40	20190828

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion*.

- 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	Arabisches Gummi, getrocknet…	162331	22853	40
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	16233105	23443	40
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	21003060	25982	40
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	16233105	23444	40
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	21003060	25982SI	10

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

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	11345715	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	12111301	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	12138607	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	12138612	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	12372302	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	15086704	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	15413201	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	15413207	1
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	16233105	2
Caelo	Arabisches Gummi, getrocknet…	3314A160121	1
Caesar & Loretz GmbH	Arabisches Gummi, getrocknet…	18186001	1
Klenk	Arabisches Gummi, getrocknet…	3314A140121	1

- 182 715 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 609 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	13	0	182 715

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21431	21431	0,00	39,42
22653	22653	0,00	32,92
24730	24730	0,00	35,67
25501	22653	6,73	34,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Arginin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20391-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Arginin; Argininum; L-Arginin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Arginin	7	7	56

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Arginin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Alanin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tannin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tretinoin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Arginin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Trometamol	89,72	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Arginin	1604003	22514	40	20160425*
Euro OTC	Arginin	1608031	22801	40	20160916*
Euro OTC	Arginin	1702014	23154	40	20170316*
Euro OTC	Arginin	2001001	25092	40	20200122*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Arginin	13J28-B02	21226	40	AR-15-FG-008045-01
Fagron	Arginin	16H24-B04-335673	23748	40	20161010
Fagron	Arginin	21L16-B02-220332	26132	40	20220401
Fagron	Arginin	21L16-B02-220332	26132SI	20	20220401

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.

- 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
Euro OTC	Arginin	1710010	23774	40
Euro OTC	Arginin	1806010	24154	40
Euro OTC	Arginin	1902024	24478	40
Euro OTC	Arginin	1909005	24856	40
Euro OTC	Arginin	2008003	25477	40
Euro OTC	Arginin	2107003	25774	50
Euro OTC	Arginin	2203019	26030	40
Euro OTC	Arginin	2203019	26030SI	10

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

- 146 374 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 102 Spektren von 25 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Arginin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 56 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Arginin	13J28-B02-290463	1
Caelo	Arginin	14I24-B08-303720	1
Caelo	Arginin	15C10-B03-314547	1
Caelo	Arginin	15C10-B03-318785	1
Caelo	Arginin	17G10-B07-347888	1
Euro OTC	Arginin	1105040-01	1
Euro OTC	Arginin	1604003-01	1
Euro OTC	Arginin	1710010-01	2
Euro OTC	Arginin	17122746	1
Euro OTC	Arginin	1902024-01	4
Euro OTC	Arginin	1909005-01	4
Euro OTC	Arginin	2001001-01	2
Euro OTC	Arginin	2001001-1	1
Euro OTC	Arginin	2009040-01	3
Euro OTC	Arginin	L1206006-01	1
Fagron	Arginin	12C21-N04	1
Fagron	Arginin	13031801	1
Fagron	Arginin	13F14-N02	2
Fagron	Arginin	13J28-B02-290463	6
Fagron	Arginin	14/24-B08-303720	4
Fagron	Arginin	14/24-B08-303721	2
Fagron	Arginin	14/24-B08-303901	1
Fagron	Arginin	14062019	1
Fagron	Arginin	14092035	2
Fagron	Arginin	1424-B08-303720	1
Fagron	Arginin	14B25-B04	2
Fagron	Arginin	14B25-B04-295749	1
Fagron	Arginin	14I24-B08-303901	1
Fagron	Arginin	14I24-B-303720	1
Fagron	Arginin	15102258	1
Fagron	Arginin	15C10-B03-318784	1
Fagron	Arginin	16032361	1
Fagron	Arginin	16D11-B01-322156	1
Fagron	Arginin	16D11-B01-323566	2
Fagron	Arginin	16H24-B04-328914	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-331399	1
Fagron	Arginin	16H24-B04-334063	2
Fagron	Arginin	16H24-B04-335673	3
Fagron	Arginin	16H24-B04-335674	8
Fagron	Arginin	16H24-B04-341855	1
Fagron	Arginin	17022585	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Arginin	17G10-B07	1
Fagron	Arginin	17G10-B07-345399	2
Fagron	Arginin	17G10-B07-347888	1
Fagron	Arginin	17G10-B07-349772	3
Fagron	Arginin	17G10-B07-352495	1
Fagron	Arginin	17G10-B07-354908	1
Fagron	Arginin	18072859	1
Fagron	Arginin	18J04-B03-357823	5
Fagron	Arginin	18J04-B03-357824	2
Fagron	Arginin	19G04-B05-363253	1
Fagron	Arginin	19g04-b05-364722	1
Fagron	Arginin	19G04-B05-364722	1
Fagron	Arginin	20A16-F07-368384	1
Fagron	Arginin	20E08-F09-370773	1
Fagron	Arginin	701743-0006	1
Fagron	Arginin	B05-3647202	1
Fargon	Arginin	121429	1
GEHE	Arginin	17G10-B07-341856	2
Phönix	Arginin	L1302006-01	1

- 182 626 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 564 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	300	0	146 374
Typ C	0	102	0	182 626

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 94,1176 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21226	21226	0,00	164,73
22514	22514	0,00	152,72
22801	22801	0,00	142,30
23154	23154	0,00	146,99
23748	25092	6,03	162,60
25092	25092	0,00	166,79
26132	25092	5,82	165,86

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Argininhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20657-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Argininhydrochlorid; Arginini hydrochloridum; Argininum hydrochloricum; L-Argininhydrochlorid

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Argininhydrochlorid	6	6	19

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lysinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Colistinsulfat	159,57	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Argininhydrochlo…	1306023-01	21776	60	AR-15-FG-008412-01
Euro OTC	Argininhydrochlo…	1603033	22512	40	20160425*
Euro OTC	Argininhydrochlo…	1610042	22877	40	20161128*
Euro OTC	Argininhydrochlo…	1904014	24628	40	20190509*
Euro OTC	Argininhydrochlo…	2008024	25338	40	20200909*
Euro OTC	Argininhydrochlo…	2105005	25673	40	20210531*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1711014	23875	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1809012	24313	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1909026	24937	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	2004004	25141	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	2011006	25460	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	2201019	25922	40
Euro OTC	Argininhydrochlorid	2201019	25922SI	10

- 146 424 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 31 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 21 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Argininhydrochlorid*.
- 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
EuRho	Argininhydrochlorid	1306023-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1306023-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1603033-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1610042-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1610042-02	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1711014-01	2
Euro OTC	Argininhydrochlorid	1909026-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	21011967	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	2105005-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	2105005-02	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1212009-01	3
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1407040-01	1
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1407040-02	3
Euro OTC	Argininhydrochlorid	L1506023-01	3
Fagron	Argininhydrochlorid	12C20-N08	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B03	2
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B03-287766	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-b03-287768	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13j28-B03-287768	1
Fagron	Argininhydrochlorid	13J28-B032x	1
Hirundo Products Vertri…	Argininhydrochlorid	6412784-152	2
Pure encapsulations	Argininhydrochlorid	50152421	1

- 182 697 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 600 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	250	0	146 424
Typ C	0	30	1	182 697

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,7742 % (> 87,0968 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21776	21776	0,00	179,25
22512	22512	0,00	180,30
22877	22877	0,00	181,37
24628	24628	0,00	181,56
25338	25338	0,00	182,50
25673	25673	0,00	181,42

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ascorbinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20394-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ascorbinsäure; Acidum ascorbicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ascorbinsäure	9	14	103

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	108,10	–

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

Kalibrierproben

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	21317	40	20121122
Caelo	Ascorbinsäure	163452	23062	40	20170125*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23288	40	20170524*
Caelo	Ascorbinsäure	171358	23293	40	20170524*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1607025	22672	40	20160801*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1605024	22680	40	20160617*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1609015	22789	40	20161006*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1612018	22918	40	20170109*
Euro OTC	Ascorbinsäure	1911012	24936	40	20191204*
Fagron	Ascorbinsäure	13G29-B07	21229	40	1410500

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 560 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	190262	24508	40
Caelo	Ascorbinsäure	192143	24893	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1703040	23128	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1703025	23144	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1707005	23553	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ascorbinsäure	1708026	23701	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032	23891	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1901044	24462	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1903008	24634	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1909018	24848	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	1911013	24975	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	2002022	25126	40
Euro OTC	Ascorbinsäure	2002023	25154	40
Fagron	Ascorbinsäure	19G18-B03-194674	25041	40

- 146 114 Spektren aus insgesamt 2907 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 235 Spektren von 161 *Apo-Ident*-Kunden aus 110 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 102 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Ascorbinsäure	Knc1035j16	1
ACM	Ascorbinsäure	KNC1035J16	2
ACM	Ascorbinsäure	KNC1488J14	6
Amos Vital GmbH/Allianc…	Ascorbinsäure	L1711004	1
Amos Vital GmbH	Ascorbinsäure	L1411003	1
Amos Vital	Ascorbinsäure	L1120454	1
Amos vital	Ascorbinsäure	L1501004	1
Amosvital GMBH	Ascorbinsäure	201084	1
Amosvital/Fiebig	Ascorbinsäure	L1509002	1
apoday	Ascorbinsäure	HPB1804126	1
Apolda/Noweda	Ascorbinsäure	15021548	1
Caelo	Ascorbinsäure	1071404	1
Caelo	Ascorbinsäure	11208606	1
Caelo	Ascorbinsäure	12272601/1	1
Caelo	Ascorbinsäure	123456	2
Caelo	Ascorbinsäure	1234567	1
Caelo	Ascorbinsäure	12349909	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350003	1
Caelo	Ascorbinsäure	12350005	2
Caelo	Ascorbinsäure	12350011	1
Caelo	Ascorbinsäure	123test	3
Caelo	Ascorbinsäure	123Test	2
Caelo	Ascorbinsäure	12456	1
Caelo	Ascorbinsäure	13341803/3	1
Caelo	Ascorbinsäure	14044701/3	1
Caelo	Ascorbinsäure	14123809	3
Caelo	Ascorbinsäure	14123910	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ascorbinsäure	14123915	2
Caelo	Ascorbinsäure	14214403	1
Caelo	Ascorbinsäure	15084503	1
Caelo	Ascorbinsäure	15084507	1
Caelo	Ascorbinsäure	151214588	1
Caelo	Ascorbinsäure	153000	1
Caelo	Ascorbinsäure	15300002	5
Caelo	Ascorbinsäure	15300007	8
Caelo	Ascorbinsäure	15359003	2
Caelo	Ascorbinsäure	16050403	4
Caelo	Ascorbinsäure	16345202	5
Caelo	Ascorbinsäure	16345204	1
Caelo	Ascorbinsäure	16345205	6
Caelo	Ascorbinsäure	17135803	6
Caelo	Ascorbinsäure	17233201	1
Caelo	Ascorbinsäure	17360301	8
Caelo	Ascorbinsäure	17360308	3
Caelo	Ascorbinsäure	17564875	1
Caelo	Ascorbinsäure	18030501	1
Caelo	Ascorbinsäure	18030503	1
Caelo	Ascorbinsäure	18127801	2
Caelo	Ascorbinsäure	18127805	6
Caelo	Ascorbinsäure	18127811	6
Caelo	Ascorbinsäure	1812805	1
Caelo	Ascorbinsäure	19026202	3
Caelo	Ascorbinsäure	192143002	4
Caelo	Ascorbinsäure	192143005	6
Caelo	Ascorbinsäure	200003806007	1
Caelo	Ascorbinsäure	20001112002	1
Caelo	Ascorbinsäure	20001112003	3
Caelo	Ascorbinsäure	20001112033	1
Caelo	Ascorbinsäure	20003806003	3
Caelo	Ascorbinsäure	20003806005	1
Caelo	Ascorbinsäure	2061203	1
Caelo	Ascorbinsäure	22101302	1
Caelo	Ascorbinsäure	4116E-01016	1
Caelo	Ascorbinsäure	Test	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Ascorbinsäure	20003806003	4
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	11208606	1
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	18127801	1
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	18127811	3
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	19026202	2
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	192143005	2
Caesar & Loretz GmbH	Ascorbinsäure	20001112003	1
Caesar & Loretz	Ascorbinsäure	15300007	1
Caesar und Loretz	Ascorbinsäure	19026202	1
caleo	Ascorbinsäure	16345205	1
Canea Pharma	Ascorbinsäure	VC1740	1
canea, gehe	Ascorbinsäure	VC1242	2
Canea/Gehe/21.10.19	Ascorbinsäure	VC1846	1
Cealo/Gehe	Ascorbinsäure	17360301	1
EuRho	Ascorbinsäure	1710032-01	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	10071418	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	11121302	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	12061408	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1607025	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17011404	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	17041406	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032_01	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1710032-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ascorbinsäure	1901044-01	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	1909018-01	2
Euro OTC	Ascorbinsäure	191101201	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	200202201	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	2002022-01	9
Euro OTC	Ascorbinsäure	2002022-02	4
Euro OTC	Ascorbinsäure	28081303	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	DY0261921072	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L1202011-02	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L1708004	1
Euro OTC	Ascorbinsäure	L60502801	1
Fagron	Ascorbinsäure	123456	1
Fagron	Ascorbinsäure	16345205	1
Fagron	Ascorbinsäure	2002022-01	1
Gatt-Koller	Ascorbinsäure	18020406	1
Gatt-Koller	Ascorbinsäure	1802406	2
Gehe/Canea	Ascorbinsäure	VC2012	1
Gehe/Gehe	Ascorbinsäure	L1505001	1
Gehe	Ascorbinsäure	16345205	1
GEHE	Ascorbinsäure	16345205	1
GEHE	Ascorbinsäure	18127805	1
Gesundform	Ascorbinsäure	L1110704	1
Hänseler	Ascorbinsäure		1
Internet	Ascorbinsäure	X00162LAML	1
Kehr	Ascorbinsäure	17360301	1
KÖGL	Ascorbinsäure	1900900	1
Noweda	Ascorbinsäure	180608-C02	1
Noweda	Ascorbinsäure	1909018-01	1
Phoenix	Ascorbinsäure	123456789	1
Phoenix	Ascorbinsäure	18127801	2
Phoenix	Ascorbinsäure	19026202	1
Phönix	Ascorbinsäure	18127805	1
Phönix	Ascorbinsäure	20003806003	1
PHÖNIX	Ascorbinsäure	v002	1
Runika	Ascorbinsäure	23/10	1
SANACORP	Ascorbinsäure	201401318	1
Taoasis	Ascorbinsäure	810049	1
Wep apot	Ascorbinsäure		1
wepa Apoday	Ascorbinsäure	2616110375431	1
Wepa Paulus	Ascorbinsäure	11406201	1
WEPA/Sanacorp	Ascorbinsäure	170623-C01	1
Wepa	Ascorbinsäure	170322-c01	1
Wepa	Ascorbinsäure	170322-C01	1
Wepa	Ascorbinsäure	180316-C01	1
wepa	Ascorbinsäure	180608-c02	1
Wepa	Ascorbinsäure	261120415	1
Wepa	Ascorbinsäure	VC2005013	1
Zentiva/Alliance Health…	Ascorbinsäure	15300007	1

- 182 493 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 519 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	560	0	146 114
Typ C	0	234	1	182 493

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,5745 % (> 98,2979 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21229	21229	0,00	192,64
21317	21229	5,27	190,67
22672	22672	0,00	195,43
22680	22680	0,00	195,13
22789	22789	0,00	203,57
22918	22918	0,00	201,24
23062	23062	0,00	196,91
23288	23288	0,00	192,62
23293	23293	0,00	193,22
24936	24936	0,00	208,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Atropinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20653-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Atropinsulfat; Atropini sulfas

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Atropinsulfat	7	3	22

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Homatropinhydrobromid	Validierung mit Typ B-Spektren
Ipratropiumbromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumdodecylsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tropicamid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	114,11	–
⋮	⋮	⋮
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	42,12
Thalidomid	>50	59,12
Kaliumsorbat	>50	113,18
Propranololhydrochlorid	>50	139,96
Hydrocortison	>50	239,16
Saccharin-Natrium	>50	277,38
Chinolingelb	>50	280,21
Phenytoin	>50	304,40
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	329,69
Aescin, wasserlöslich	>50	452,64
Calciumorotat-Dihydrat	>50	504,79

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn ab-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

gegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Atropinsulfat	11180602	20653	30	1405538
Caelo	Atropinsulfat	13173808	21088	40	1403483
Caelo	Atropinsulfat	13357405	21551	50	1504594
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	14336806	21719SI	60	1510209
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920	60	20150930
Caelo	Atropinsulfat	15301601	21920SI	60	20150930
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682	40	20171020*
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932	40	20160823

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 133 261 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 310 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Atropinsulfat	16326802	22952	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367	40
Caelo	Atropinsulfat	21003347003	25971	40
Caelo	Atropinsulfat	16326802	22952SI	40
Caelo	Atropinsulfat	170264	23367SI	40
Caelo	Atropinsulfat	172732	23682SI†	30
Caelo	Atropinsulfat	21003347003	25971SI	40
Fagron	Atropinsulfat	16G20-B06-328437	22932SI†	40

- 146 364 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 41 Spektren von 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Atropinsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Atropinsulfat	13173809	1
Caelo	Atropinsulfat	13357403	1
Caelo	Atropinsulfat	13357405	1
Caelo	Atropinsulfat	14336807	1
Caelo	Atropinsulfat	15115201	3
Caelo	Atropinsulfat	16326802	3
Caelo	Atropinsulfat	16c15b03-319166	1
Caelo	Atropinsulfat	17273202	1
Caelo	Atropinsulfat	18099107	1
Caelo	Atropinsulfat	18099111	3
Caelo	Atropinsulfat	18276501	1
Caelo	Atropinsulfat	18276510	2
Caelo	Atropinsulfat	192937003	1
Caelo	Atropinsulfat	192937007	2
Caelo	Atropinsulfat	21000146001	1
Caelo	Atropinsulfat	21000738001	4
Caelo	Atropinsulfat	21000738004	1
Caelo	Atropinsulfat	21003347003	2
Caelo	Atropinsulfat	70446207	1
Caelo	Atropinsulfat	738001	1
Caesar & Loretz GmbH	Atropinsulfat	192937003	2
Caesar & Loretz GmbH	Atropinsulfat	192937007	1
fargon	Atropinsulfat	13K01-N01	1
Gehe	Atropinsulfat	16326802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE	Atropinsulfat	17273202	1
Noweda	Atropinsulfat	12250403	1
Noweda	Atropinsulfat	18276510	1
Phönix	Atropinsulfat	15301607	1

- 182 687 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 598 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	310	0	146 364
Typ C	0	41	0	182 687

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 85,3659 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20653	20653	0,00	211,24
21088	21088	0,00	199,23
21551	21551	0,00	209,09
21719	21719	0,00	155,31
21920	21719	20,84	175,81
22932	21088	18,16	194,14
23682	23682	0,00	169,65

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bacitracin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20851-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bacitracin; Bacitracinum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bacitracin	6	3	83

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Biotin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Gramicidin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ribavirin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tyrothricin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Polymyxin-B-sulfat	56,69	23,48
⋮	⋮	⋮
Colistinsulfat	60,96	18,88
Amphotericin B	>50	53,37
Cyanocobalamin	>50	53,65
Calciumpantothenat	>50	56,67
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	69,70
Methylcobalamin	>50	71,82
Triamcinolon, mikronisiert	>50	76,20
Gelatine, weiß	>50	76,30
Estriol	>50	80,94
Nystatin	>50	101,56
Estradiol-Hemihydrat	>50	108,84
Riboflavin	>50	130,37
Selenhefe	>50	152,71

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumglycerophosphat	>50	187,25
Natriumhyaluronat	>50	218,39
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	218,51
Scopolaminhydrobromid	>50	219,82
Tosylchloramid-Natrium	>50	266,82
SyrSpend® SF Alka	>50	267,98
Reisstärke	>50	348,38
Oxalsäure	>50	374,47
Maisstärke	>50	473,74
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	474,00
SyrSpend® SF pH4	>50	535,97
Weizenstärke	>50	680,05
Kartoffelstärke	>50	740,04
Fructose	>50	744,58

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Bacitracin	13A-03-N11	20851	40	1401189
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657	60	1511741
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686	60	1503715
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898	60	20150324
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986	60	9466
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	22739	40	20160421
Fagron	Bacitracin	20E-14-F01-373034	25374	40	20200828

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 341 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-334194	23531	40
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343685	23933	40
Fagron	Bacitracin	18K14-B04-358690	24815	40
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292909	21657SI†	60
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	21686SI†	60
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21898SI†	60
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	21986SI†	60
Fagron	Bacitracin	20E-14-F01-373034	25374SI†	40

- 146 274 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 231 Spektren von 142 *Apo-Ident*-Kunden aus 94 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bacitracin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 83 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
18K14-B04-367499	Bacitracin	Fagron	1
AHD	Bacitracin	17L11-B02-344244	1
Bombastus	Bacitracin	17L11-B02-354799	1
Caelo	Bacitracin	14A21-B09-292908	1
Caelo	Bacitracin	14E23-B03-296243	2
Caelo	Bacitracin	15080605	1
Caelo	Bacitracin	15C12-B06-317782	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bacitracin	16/12-B03	1
Caelo	Bacitracin	16B17-B03	1
Caelo	Bacitracin	16I12-B03-331152	1
Caelo	Bacitracin	17L11-B02-343685	1
Caelo	Bacitracin	17L11-B02-357635	1
Caelo	Bacitracin	C2280092	1
Euro OTC	Bacitracin	17L11-B02-348461	1
Fagraon	Bacitracin	14E23-B03-303424	1
Fagron	Bacitracin		1
Fagron	Bacitracin	11J17-N01	2
Fagron	Bacitracin	12G12-N17	1
Fagron	Bacitracin	13A03-N11	1
Fagron	Bacitracin	13B25-B01	1
Fagron	Bacitracin	13C13-N10	1
Fagron	Bacitracin	13D26-N08	1
Fagron	Bacitracin	14A21-B09	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290643	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-290645	2
Fagron	Bacitracin	14A21-B09-292908	2
Fagron	Bacitracin	14E23-B03	3
Fagron	Bacitracin	14e23-b03-296243	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296243	6
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-296245	2
Fagron	Bacitracin	14E23B03303424	1
Fagron	Bacitracin	14E23B03-303424	1
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-303424	3
Fagron	Bacitracin	14E23-B03-333424	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-309185	1
Fagron	Bacitracin	15C12-B06-317782	1
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-329401	3
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-331152	1
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-334052	2
Fagron	Bacitracin	16/12-B03-334701	1
Fagron	Bacitracin	16/12B03335331	1
Fagron	Bacitracin	1612-B033-334052	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03	2
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-321315	1
Fagron	Bacitracin	16b17-b03-322891	1
Fagron	Bacitracin	16B17-b03-322891	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322891	10
Fagron	Bacitracin	16b17-b03-322939	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-322939	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-323876	1
Fagron	Bacitracin	16B17b03325856	1
Fagron	Bacitracin	16B17B03325856	1
Fagron	Bacitracin	16B17-B03-325856	1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03	3
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-329401	1
Fagron	Bacitracin	16i12-b03-334052	1
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-334052	5
Fagron	Bacitracin	16I12-B03-335331	3
Fagron	Bacitracin	17L11-802	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02	8
Fagron	Bacitracin	17L11-B02_357635	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343685	13
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-343686	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-346531	3
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-346961	2
Fagron	Bacitracin	17L11B02348461	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-348461	8
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-35400	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-354799	7
Fagron	Bacitracin	17L11B02357635	1
Fagron	Bacitracin	17L11-B02-357635	6
Fagron	Bacitracin	18K14-B04	6
Fagron	Bacitracin	18k14-B04-358690	1
Fagron	Bacitracin	18K14-B04-358690	13
Fagron	Bacitracin	18K14-B04-358692	1
Fagron	Bacitracin	18K14-B04363373	1
Fagron	Bacitracin	18K14-B04-363373	4
Fagron	Bacitracin	18K14-B04-367499	2
Fagron	Bacitracin	18K14-B04-368113	1
Fagron	Bacitracin	18K14-BO4-363374	1
Fagron	Bacitracin	211531	1
Fagron	Bacitracin	21H03-B04-216119	1
Fagron	Bacitracin	28051509	1
Fagron	Bacitracin	2917M-03314	1
Fagron	Bacitracin	31071503	1
Fagron	Bacitracin	358690	1
Fagron	Bacitracin	B04-3633703	1
Fagron	Bacitracin	B04-3674909	2
Fagron	Bacitracin	B04-3681103	1
Fagron	Bacitracin	C2280017	3
Fagron	Bacitracin	C2280054	1
Fagron	Bacitracin	C2280065	3
Fagron	Bacitracin	C2280092	3
Fagron	Bacitracin	C2280111	5
Fagron	Bacitracin	F01-3730303	1
Fagron	Bacitracin	F01-3732508	1
Fargon/Gehe	Bacitracin	C2280092	1
Fargon/Phönix	Bacitracin	15C12-B06-312975	1
fargon	Bacitracin	17L11-B02-357635	1
Fargron	Bacitracin	16/14-b03-334701	1
Fischar/ Now	Bacitracin	18K14-B04-367499	2
Fragon/ Gehe	Bacitracin	17L11-B02	1
Fragon/Phönix	Bacitracin	16/12-B03-329401	1
Gehe	Bacitracin	16/12-BO3-331185	1
Gehe	Bacitracin	16B17-B03-322891	1
Gehe	Bacitracin	17L11-B02-343685	1
Gehe	Bacitracin	17L11-B02-346531	1
Gehe	Bacitracin	17L11-B02-348461	1
Gehe	Bacitracin	C2280065	1
Geibo/ Fargron	Bacitracin	16B17-B03-322891	1
Kehr	Bacitracin	16B17-B03-322891	1
Noweda	Bacitracin	17L11-B02-346961	2
Noweda	Bacitracin	17L11-B02-354800	3
Phönix Gotha	Bacitracin	C2280010	1
Phönix	Bacitracin	c2280065	1
Sanacorp	Bacitracin	18K14-B04	1
sanacorp	Bacitracin	2280111	1

- 182 497 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 529 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	400	0	146 274
Typ C	0	229	2	182 497

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,1342 % (> 97,8355 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20851	20851	0,00	56,69
21657	21657	0,00	65,17
21686	21686	0,00	66,86
21898	21986	12,73	70,37
21986	21986	0,00	68,51
22739	20851	14,36	61,88
25374	21686	21,59	72,63

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

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Baclofen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`23375-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Baclofen; Baclofenum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Baclofen	2	2	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Baclofen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thalidomid	133,53	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Baclofen	21D09-F05-377817	25716	50	20210503
Inresa	Baclofen	206031617/09062017	23376	40	AR-17-FG-018577-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 611 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Baclofen	18I28-B02-356294	24444	40
Fagron	Baclofen	20J01-F06-374476	25489	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Baclofen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Baclofen	21D09-F05	1
Fagron	Baclofen	21D09-F05377817	1
Fagron	Baclofen	21D09-F05-377817	1

- 182 725 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	90	0	133 611
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	3	0	182 725

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9002 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23376	23376	0,00	209,75
25716	23376	7,78	217,65

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Beclometasondipropionat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21046-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Beclometasondipropionat; Beclometasoni dipropionas; Beclometasonum dipropionicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Beclometasondipropionat	6	3	36

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Betamethasondipropionat, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Budesonid, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clobetasolpropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasonisonicotinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Mometasonfuroat, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Testosteronpropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 15

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Clobetasolpropionat	53,54	57,87
⋮	⋮	⋮
Betamethasondipropionat, mikronisiert	>50	33,00

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

Kalibrierproben

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Beclometasondipr…	1203022-03	21634	55	1509281
Euro OTC	Beclometasondipr…	1203022-03	21995	60	20120424
Euro OTC	Beclometasondipr…	1502032	22989	40	20150327*
Euro OTC	Beclometasondipr…	1502032	22989SI	30	20150327*
Euro OTC	Beclometasondipr…	1502032	24869	40	20190828*
Fagron	Beclometasondipr…	13I05-N03	21046	60	1511689
Fagron	Beclometasondipr…	13E02-B40-293328	21554	40	20140508
Fagron	Beclometasondipr…	13E02-B40-296353	21977	60	20140508
Fagron	Beclometasondipr…	13E02-B40-296353	21977SI	29	20140508
Fagron	Beclometasondipr…	20C17-F03-376057	25743	40	20200518
Fagron	Beclometasondipr…	20C17-F03-376057	25743SI	32	20200518

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 486 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 215 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 279 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	23104	40
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	23930	40
Fagron	Beclometasondipropionat	19J02-F03-374146	25717	50

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	21634†	5
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	21995SI†	28
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032	24869SI†	31
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	23104SI	20
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	23930SI	25
Fagron	Beclometasondipropionat	19J02-F03-374146	25717SI	40

- 146 395 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 73 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Beclometasondipropionat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 35 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293326	1
Caelo	Beclometasondipropionat	13I05-N03	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-01	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1203022-03	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032-01	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032-02	3
Euro OTC	Beclometasondipropionat	1502032-03	2
Euro OTC	Beclometasondipropionat	18041820	1
Euro OTC	Beclometasondipropionat	C0783111020	1
Fagro/Noweda	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302335	1
Fagron	Beclometasondipropionat		1
Fagron	Beclometasondipropionat	11F28-N02	2
Fagron	Beclometasondipropionat	11L01-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	12D12-N03	4
Fagron	Beclometasondipropionat	12G04-N11	3
Fagron	Beclometasondipropionat	13/05-N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13/05-NO3	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293327	4
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-293328	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-296353	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13E02-B40-296354	2
Fagron	Beclometasondipropionat	13I05N03	1
Fagron	Beclometasondipropionat	13I05-N03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302335	1
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04302336	1
Fagron	Beclometasondipropionat	14D04-B04-302336	3
Fagron	Beclometasondipropionat	15F29-B09-314376	1
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-318877	3
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-322517	2
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-333670	1
Fagron	Beclometasondipropionat	16B16-B03-342082	1
Fagron	Beclometasondipropionat	18C05-B01-347367	3
Fagron	Beclometasondipropionat	18C05-B01-347369	5
Fagron	Beclometasondipropionat	18C05-B01-351434	2
Fagron	Beclometasondipropionat	18C05-B01-358708	1
Fagron	Beclometasondipropionat	19J02-F03	2
Fagron	Beclometasondipropionat	BMD/M/021/19	1
Fagron	Beclometasondipropionat	C0783/112020	1
Fagron	Beclometasondipropionat	F03-3741405	2
Fagron	Beclometasondipropionat	P-26061721/322517	1
fragon	Beclometasondipropionat	700721-0004	1

- 182 655 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 580 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	486	0	133 215
Typ B	0	279	0	146 395
Typ C	0	72	1	182 655

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7654 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,8495 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,6301 % (> 94,5205 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21046	21046	0,00	64,09
21554	21634	5,27	57,70
21634	21634	0,00	57,93
21977	24869	4,90	62,10
21995	24869	6,84	62,72
22989	22989	0,00	60,70
24869	24869	0,00	61,09
25743	24869	5,26	62,75

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Benzocain**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20211-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzocain; Benzocainum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Benzocain	7	7	163

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	200,31	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Benzocain	12341904	20843	40	1411055
Caelo	Benzocain	13213509	21563	60	1706017
Caelo	Benzocain	20000972	25195	40	20200513*
Fagron	Benzocain	12E04-N06	21083	30	20120607
Fagron	Benzocain	14G02-B01-306980	23569	40	20140723
Fagron	Benzocain	16D13-B01-342411	23986	40	1807429
Fagron	Benzocain	19J11-B11-195266	25172	40	20191031

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

- 133 411 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 290 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Benzocain	161740	22641	40
Caelo	Benzocain	172174	23628	40
Caelo	Benzocain	182778	24378	40
Caelo	Benzocain	190220	24531	40
Caelo	Benzocain	20002741	25616	40
Caelo	Benzocain	210001141	25642	40
Caelo	Benzocain	21003052	25854	50

- 146 384 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 617 Spektren von 336 *Apo-Ident*-Kunden aus 178 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzocain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 163 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Benzocain	KNC1643J15	1
AHD	Benzocain	16174001	1
Anzag / Noweda	Benzocain	1321351	1
Beiersdorf	Benzocain	15227314	1
Caelo	Benzocain		1
Caelo	Benzocain	1(19022001)	1
Caelo	Benzocain	10072603	3
Caelo	Benzocain	11031703	1
Caelo	Benzocain	11127506	1
Caelo	Benzocain	11127508	1
Caelo	Benzocain	1119E-01118	1
Caelo	Benzocain	12115007	5
Caelo	Benzocain	12115008	2
Caelo	Benzocain	12115011	3
Caelo	Benzocain	12341904	6
Caelo	Benzocain	12341906	1
Caelo	Benzocain	13213502	5
Caelo	Benzocain	13213509	7
Caelo	Benzocain	13213515	4
Caelo	Benzocain	13213516	1
Caelo	Benzocain	13213518	1
Caelo	Benzocain	13L06-B02	1
Caelo	Benzocain	13L06-B02-294112	2
Caelo	Benzocain	14277502	4
Caelo	Benzocain	1515I-01118	1
Caelo	Benzocain	15227301	2
Caelo	Benzocain	15227302	12
Caelo	Benzocain	15227307	4
Caelo	Benzocain	15227311	3
Caelo	Benzocain	15227312	2
Caelo	Benzocain	15227313	1
Caelo	Benzocain	15227314	4
Caelo	Benzocain	15227315	8
Caelo	Benzocain	15227317	1
Caelo	Benzocain	15C19-B04-322019	1
Caelo	Benzocain	15c19-b04-325359	1
Caelo	Benzocain	16030403	1
Caelo	Benzocain	16174001	8
Caelo	Benzocain	16174005	1
Caelo	Benzocain	16174007	7
Caelo	Benzocain	161740075429	1
Caelo	Benzocain	161740077	1
Caelo	Benzocain	16174008	1
Caelo	Benzocain	16174014	16
Caelo	Benzocain	16174015	1
Caelo	Benzocain	16174017	4
Caelo	Benzocain	16174019	10
Caelo	Benzocain	161740195459	1
Caelo	Benzocain	16174020	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01_348062	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01-334195	2
Caelo	Benzocain	16D13-B01-342411	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01-345969	1
Caelo	Benzocain	16D13-B01-348062	3
Caelo	Benzocain	18018801	14
Caelo	Benzocain	18018804	12
Caelo	Benzocain	18018805	1
Caelo	Benzocain	18018806	1
Caelo	Benzocain	18018808	7
Caelo	Benzocain	18018810	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Benzocain	18041803	1
Caelo	Benzocain	18277801	7
Caelo	Benzocain	18277802	13
Caelo	Benzocain	18277805	2
Caelo	Benzocain	18277806	1
Caelo	Benzocain	18F-B07-190519	1
Caelo	Benzocain	1902004	1
Caelo	Benzocain	19022001	9
Caelo	Benzocain	19022004	10
Caelo	Benzocain	19022006	3
Caelo	Benzocain	19031301	1
Caelo	Benzocain	192710002	2
Caelo	Benzocain	192710003	21
Caelo	Benzocain	192710004	2
Caelo	Benzocain	192710006	17
Caelo	Benzocain	19271003	1
Caelo	Benzocain	19271006	1
Caelo	Benzocain	20000972003	7
Caelo	Benzocain	20004054001	2
Caelo	Benzocain	20004055001	12
Caelo	Benzocain	21000114004	2
Caelo	Benzocain	21000114005	3
Caelo	Benzocain	21000114006	1
Caelo	Benzocain	21003052004	1
Caelo	Benzocain	2412M-01118	1
Caelo	Benzocain	3784947	1
Caelo	Benzocain	5021401	1
Caelo	Benzocain	6031501	1
Caelo	Benzocain	718E-01118	1
Caelo	Benzocain	91062169	1
Caesaer/Jenne	Benzocain	16174019	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Benzocain	18277801	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Benzocain	16174019	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Benzocain	20004055001	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Benzocain	192710006	3
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Benzocain	192710006	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Benzocain	18277801	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Benzocain	19022001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Benzocain	20000972003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Benzocain	505500001	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	18018808	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	18277801	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	18277802	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	18277806	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	19022001	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	19022004	3
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	19022006	3
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	192710003	12
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	192710006	2
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	20000972003	2
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	20004055001	4
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	21000114002	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzocain	21000114004	2
Caesar & Loretz Hilden/...	Benzocain	192710003	1
Caesar & Loretz Hilden	Benzocain	18277801	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Benzocain	192710003	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Benzocain	20004055001	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Benzocain	21000114004	1
Cealo	Benzocain	21000114002	1
Changzhou Sunlight Phar...	Benzocain	192710003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Changzhou/Noweda	Benzocain	C0011905005	1
Euro OTC	Benzocain	13L06-B02-297505	1
Euro OTC	Benzocain	15227313	1
Euro OTC	Benzocain	15227314	1
Fagrin/Gehe	Benzocain	15C19-B04	1
Fagron	Benzocain		1
Fagron	Benzocain	104210-0001	1
Fagron	Benzocain	10K02-N01	1
Fagron	Benzocain	11/22-N03	1
Fagron	Benzocain	11/22-N3	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40	4
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291840	1
Fagron	Benzocain	11k08-b40-291841	1
Fagron	Benzocain	11k08-B40-291841	1
Fagron	Benzocain	11K08-B40-291841	5
Fagron	Benzocain	12341904	1
Fagron	Benzocain	12E014-N06	1
Fagron	Benzocain	12E04-N06	9
Fagron	Benzocain	12H10-N06	3
Fagron	Benzocain	13F06N10	1
Fagron	Benzocain	13F06-N10	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02	4
Fagron	Benzocain	13L06-B02_297505	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294100	2
Fagron	Benzocain	13L06-B02-294112	4
Fagron	Benzocain	13L06-B02-300480	2
Fagron	Benzocain	13l06-B02-300494	1
Fagron	Benzocain	13L06-B02-300494	5
Fagron	Benzocain	13L06Bo2	1
Fagron	Benzocain	14G02-B01-306980	1
Fagron	Benzocain	14G02-B01-310324	8
Fagron	Benzocain	14G02B01318318	1
Fagron	Benzocain	14G02-B01-318318	2
Fagron	Benzocain	15227307	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-308254	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-316239	3
Fagron	Benzocain	15C19-B04-322019	7
Fagron	Benzocain	15c19-b04-325359	1
Fagron	Benzocain	15C19-B04-325359	3
Fagron	Benzocain	15C-19-B04-325359	1
Fagron	Benzocain	16D113-B01-345969	1
Fagron	Benzocain	16D13	1
Fagron	Benzocain	16D13_B01_348062	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01	2
Fagron	Benzocain	16D13B01330168	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-330168	1
Fagron	Benzocain	16D13-b01-334195	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-334195	3
Fagron	Benzocain	16D13-B01-337264	4
Fagron	Benzocain	16D13B01341861	2
Fagron	Benzocain	16D13-B01-341861	2
Fagron	Benzocain	16d13-b01-342411	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-342411	4
Fagron	Benzocain	16D13B01345969	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-345969	1
Fagron	Benzocain	16D13-B01-348062	4
Fagron	Benzocain	18F18-B50	2
Fagron	Benzocain	18F18B50352167	1
Fagron	Benzocain	18F18-B50-352167	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzocain	18F18B50352171	1
Fagron	Benzocain	18F18-B50-352171	5
Fagron	Benzocain	18F18B50-353577	1
Fagron	Benzocain	18F18-B50-353577	5
Fagron	Benzocain	18F18-B50-35377	1
Fagron	Benzocain	18F18B50355282	1
Fagron	Benzocain	18F29-B07	1
Fagron	Benzocain	18F29-B07_190519	1
Fagron	Benzocain	18f29b07190519	1
Fagron	Benzocain	18F29B07190519	1
Fagron	Benzocain	18F29-B07-190519	19
Fagron	Benzocain	18F-B50	1
Fagron	Benzocain	18J31-B02	2
Fagron	Benzocain	18J31-B02-193431	8
Fagron	Benzocain	18J31-BO2	1
Fagron	Benzocain	19G02-B04	1
Fagron	Benzocain	19J11-B11-195266	7
Fagron	Benzocain	19J11-B11-2000500	1
Fagron	Benzocain	19J11-B11-200500	4
Fagron	Benzocain	20817-801-201337	1
Fagron	Benzocain	20B17B01201337	1
Fagron	Benzocain	20B17-B01-201337	1
Fagron	Benzocain	20C09-B02	1
Fagron	Benzocain	20C09-B02-200720	4
Fagron	Benzocain	20C09B02-2007200	1
Fagron	Benzocain	21A26-B18	1
Fagron	Benzocain	21J21-B01	1
Fagron	Benzocain	400313	1
Fagron	Benzocain	4413E-01118	1
Fagron	Benzocain	581015	2
Fagron	Benzocain	B02-2007200	1
Fagron	Benzocain	B11-2005000	1
Fagron	Benzocain	BZ-08/11-12	1
Fagron	Benzocain	BZ-27/1112	1
Fagron	Benzocain	C0011803001	1
Fagron	Benzocain	C0011911003	1
Fargon/Sana	Benzocain	11K08-290049	1
Fargon/Sanacorp	Benzocain	20C09-B02_200720	1
Fargon	Benzocain	12H10-N06	1
Fargron	Benzocain	13L06-B02-294112	1
Fiebig	Benzocain	13L06-B02-300494	1
Fiebig	Benzocain	15C19-B04-325359	1
Fiebig	Benzocain	18018801	1
Gehe	Benzocain	111214	1
Gehe	Benzocain	15C19-B04	1
Gehe	Benzocain	16D13-B01-337264	1
Gehe	Benzocain	18018801	1
Gehe	Benzocain	18018808	1
Gehe	Benzocain	18277801	1
Gehe	Benzocain	18J31-B02-193431	1
Gehe	Benzocain	20004055001	1
Jenne / Fargon	Benzocain	16D13-B01-337264	1
Kehr	Benzocain	15C19-B04-325359	1
Kehr	Benzocain	16D13-B01-330168	1
L12	Benzocain	16D13-B01-348062	1
Noweda	Benzocain	15227313	1
Noweda	Benzocain	18018804	1
Noweda	Benzocain	192710003	2
Noweda	Benzocain	20000972003	1
Noweda	Benzocain	21000114005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
otto geilenkirchen	Benzocain	192710006	1
Phoenix	Benzocain	12H10-N06	1
Phoenix	Benzocain	19022001	2
Phoenix	Benzocain	19022006	1
Phoenix	Benzocain	192710006	1
Phönix	Benzocain	13F06-N10	1
Phönix	Benzocain	20004055001	1
s.Prüfprotokoll	Benzocain		1
Sanacorp W.E:07.01.14 …	Benzocain	13213502	1
Sanacorp	Benzocain	13213502	1
Sanacorp	Benzocain	13213506	1
Sanacorp	Benzocain	18018801	1

- 182 111 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 447 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	290	0	133 411
Typ B	0	290	0	146 384
Typ C	0	604	13	182 111

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,8930 % (> 97,4068 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20843	20843	0,00	287,32
21083	21563	56,07	270,22
21563	21563	0,00	284,05
23569	23986	6,48	286,73
23986	23986	0,00	286,45
25172	21563	10,84	284,45
25195	25195	0,00	285,79

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Benzoesäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20041-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzoesäure; Acidum benzoicum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Benzoesäure	3	2	26

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Benzoesäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
4-Aminobenzoesäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Nicotinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzoesäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Midazolamhydrochlorid	94,08	–
⋮	⋮	⋮
Dithranol	>50	20,63
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	42,27
Dequaliniumchlorid	>50	51,63
Acetylsalicylsäure	>50	58,07
Eosin gelblich	>50	214,25
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	254,07
Levothyroxin-Natrium	>50	589,95
Tannin	>50	728,85

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Benzoesäure sind folgende Proben eingegangen:

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Benzoesäure	162701	24027	40
Caelo	Benzoesäure	190752	24532	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 77 Spektren von 55 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzoesäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Benzoesäure	KNC0396J17	1
ACM	Benzoesäure	KNC0558J15	1
Anza	Benzoesäure	16001702	1
Anzag	Benzoesäure	16001708	1
Caelo	Benzoesäure	10156104	1
Caelo	Benzoesäure	13074605	3
Caelo	Benzoesäure	13074610	4
Caelo	Benzoesäure	1339120	1
Caelo	Benzoesäure	13391310	1
Caelo	Benzoesäure	13391314	1
Caelo	Benzoesäure	13391320	1
Caelo	Benzoesäure	15084603	3
Caelo	Benzoesäure	15084607	4
Caelo	Benzoesäure	15084614	2
Caelo	Benzoesäure	15084701	1
Caelo	Benzoesäure	16001702	2
Caelo	Benzoesäure	16001708	2
Caelo	Benzoesäure	16001714	6
Caelo	Benzoesäure	17327003	2
Caelo	Benzoesäure	17327004	1
Caelo	Benzoesäure	17327006	1
Caelo	Benzoesäure	17327009	2
Caelo	Benzoesäure	1732701	1
Caelo	Benzoesäure	17327013	3
Caelo	Benzoesäure	17327101	10
Caelo	Benzoesäure	190752007	2
Caelo	Benzoesäure	20003734002	1
Caelo	Benzoesäure	20003734004	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Benzoesäure	17327013	2
Caesar & Loretz GmbH	Benzoesäure	17327003	2
Caesar & Loretz GmbH	Benzoesäure	17327006	2
Caesar & Loretz GmbH	Benzoesäure	17327013	1
Caesar & Loretz GmbH	Benzoesäure	190752007	1
Caleo/Phoenix	Benzoesäure	15084607	1
Cealo	Benzoesäure	13391314	1
Fresenius	Benzoesäure	80715102	1
Gatt-Koller / Phoenix	Benzoesäure	2992/07131314	2
Phönix	Benzoesäure	13074605	2
Phönix	Benzoesäure	17327003	1
Sanacorp	Benzoesäure	16001714	1

- 182 651 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 593 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	75	2	182 651

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,4026 % (> 93,5065 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21458	23096	15,98	110,19
22664	23096	20,34	110,01
23095	23096	19,10	109,78
23096	23096	0,00	113,89
23726	23096	7,09	113,29

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Benzydaminhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20624-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Benzydaminhydrochlorid; Benzydamini hydrochloridum; Benzydaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Benzydaminhydrochlorid	6	4	70

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Doxepinhydrochlorid	58,89	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Audor Pharma	Benzydaminhydroc…	AP300111801004B	24411	40	20180418
Euro OTC	Benzydaminhydroc…	2011014	25596	40	20210310*
Euro OTC	Benzydaminhydroc…	2011014-01	25781	50	20210317
Fagron	Benzydaminhydroc…	14I30-B04-300713	21699	45	AR-15-FG-015977-01
Fagron	Benzydaminhydroc…	15I17-B02-315060	22268	60	20151211
Fagron	Benzydaminhydroc…	20K16-F04-375883	25718	50	20210105

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 416 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Benzydaminhydrochlorid	2201027	25967	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332333	23203	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	23942	40
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-355663	24445	40
Euro OTC	Benzydaminhydrochlorid	2201027	25967SI	10
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332333	23204	40

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

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

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 159 Spektren von 132 *Apo-Ident*-Kunden aus 75 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Benzydaminhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 69 Chargen, 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/ Audov	Benzydaminhydrochlorid	AP300111801004B	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	19K25-F01	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111702007b	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111702007B	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	300111801004B	2
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP3000111801004B	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111702007	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111702007B	6
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111801004	1
Audor Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111801004B	4
Bal Pharma	Benzydaminhydrochlorid	AP300111801004B	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	2
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	1803309P	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	18H29B02355663	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	18H29B02-358710	1
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-358710	2
Caelo	Benzydaminhydrochlorid	1903303P	1
Centaur / Gehe	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-361603	1
Euro OTC	Benzydaminhydrochlorid	2001026-01	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid		1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12C20-N02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12J10-N03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	12K07-N16	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13A15-N03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19_N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	13H19-N06	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	14B25-B01-294054	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503309P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503313P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1503315P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05-303068	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05-307102	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15A14-B05-307103	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	15I17-B02	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-318272	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-318273	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16B09-B05-320007	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16d05-b50-332333	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332333	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-b50-332334	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	16D05-B50-332334	3
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1703305P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03_34641	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345050	5
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-345051	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-348469	4
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	17H01-B03-348470	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1803309P	4
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-02-358710	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-354329	4
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-354330	2
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-355318	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-355663	4
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-357424	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-358710	4
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-358711	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-361603	3
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B-357424	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	1903303P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	19K25-F01	3
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	19K25-F01_366695	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	19K25-F01-366695	7
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	19K25-F01-366699	6
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	19K25-FO1-366695	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	19K25-FO1-366699	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	2003305P	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	20E13-F02	6
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	20E13-F02-373391	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	20E13-F02-373489	11
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	20K16-F04	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	21G10-B10-2103932	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	25021710	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	3280417	1
Fagron	Benzydaminhydrochlorid	F02-3734809	1
Fargon/Noweda	Benzydaminhydrochlorid	19K25-FO1-366695	1
Fargon	Benzydaminhydrochlorid	21G10-B10-213932	1
Fragron	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-358711	1
Fresenius	Benzydaminhydrochlorid	30062015099	1
Gehe	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02-354329	1
Gehe	Benzydaminhydrochlorid	AP300111801004B	1
GUMO	Benzydaminhydrochlorid	19k25-f01	1
Phönix	Benzydaminhydrochlorid	19K25-F01-366695	1
Phönix	Benzydaminhydrochlorid	f02-3734809	1
Sanacorp	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02	1
SANACORP	Benzydaminhydrochlorid	18H29-B02	1
Sanacorp	Benzydaminhydrochlorid	18H29-Bo2-355663	1
Sanacorp	Benzydaminhydrochlorid	20E13-F02-3734809	1

- 182 569 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 546 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	285	0	133 416
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	151	8	182 569

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8947 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	94,9686 % (> 93,0818 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21699	21699	0,00	123,47
22268	21699	5,24	119,52
24411	25596	8,40	122,28
25596	25596	0,00	121,47
25718	21699	24,69	127,53
25781	25596	16,50	123,83

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betain-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20498-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betain-Monohydrat; Betainum monohydricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Betain-Monohydrat	4	1	4

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	134,59	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Betain-Monohydrat	12336602	20991	40	1403327
Fagron	Betain-Monohydrat	14I26-B06-309878	21956	60	20141212
Fagron	Betain-Monohydrat	18H13-B01-355585	24585	40	20180907
Fagron	Betain-Monohydrat	20J26-B02-201459	25480	40	20201104

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

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

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

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betain-Monohydrat*.

- 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	Betain-Monohydrat	14A14-B02-292983	1
Caelo	Betain-Monohydrat	4312172831	1
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04	1
Fagron	Betain-Monohydrat	16H03-B04-330370	1

- 182 724 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	4	0	182 724

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20991	20991	0,00	274,05
21956	20991	6,45	273,71
24585	20991	11,35	268,98
25480	20991	14,17	274,13

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betamethason, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20943-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betamethason, mikronisiert; Betamethason; Betamethasonum, micronisatum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Betamethason, mikronisiert	4	3	33

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

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

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Cyanocobalamin	104,86	–
⋮	⋮	⋮
Methylprednisolon	>50	52,92
Dexamethason	>50	55,53
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	>50	59,93
Triamcinolonacetonid	>50	65,67
Prednisolon, mikronisiert	>50	67,06
Tyrothricin	>50	88,75
Gramicidin	>50	179,29

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Betamethason, mi…	12D26-N08	20943	40	1402096
Fagron	Betamethason, mi…	13H08-N06	21579	60	1411037
Fagron	Betamethason, mi…	11H31-B06-288219	22493	40	1608324
Fagron	Betamethason, mi…	20A27-F07-368847	25173	40	20200320

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296165	22897	40
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05-324091	22904	40
Fagron	Betamethason, mikronisiert	21K15-B08-213853	26062	40
Fagron	Betamethason, mikronisiert	21K15-B08-213853	26062SI	40

- 146 514 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

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

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

- 45 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethason, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
BASF/Phönix	Betamethason, mikronisiert	ZBtBY13004	1
Caelo	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Caelo	Betamethason, mikronisiert	16l07-B01-341871	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11/14-N02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	11H31-B06-288217	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12D26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	12J01-N02	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296154	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-296164	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	14c13-bo2-305561	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05_322119	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	16I07-B01-341871	3
Fagron	Betamethason, mikronisiert	1810B02-353535	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	18I10-B02-353535	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	18I10-B02-353536	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	18I10-B02-355063	2
Fagron	Betamethason, mikronisiert	18I10-B02-357418	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	18l10-B02-355063	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	20A27-F07-368846	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	20A27-F07-370552	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9071304	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9J26-N08	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	9K25-N13	1
Fagron	Betamethason, mikronisiert	ZBTBY15002	1
Fiebig	Betamethason, mikronisiert	12J01-120301-m1	1
Gehe amax	Betamethason, mikronisiert	18/10-B02-353535	1
Gehe	Betamethason, mikronisiert	15L09-B05-319353	1
Huan Yuxin Pharmaceutics	Betamethason, mikronisiert	20A27-F07-370551	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Noweda	Betamethason, mikronisiert	M-XO1-120301m1	1
Phönix	Betamethason, mikronisiert	12B20-N05	1
Symbiotec Pharmalab Ltd...	Betamethason, mikronisiert	14C13-B02	1
Unisan	Betamethason, mikronisiert	Retest09K25-N13	1

- 182 683 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 587 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	160	0	146 514
Typ C	0	41	4	182 683

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	91,1111 % (> 84,4444 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20943	20943	0,00	115,19
21579	21579	0,00	127,53
22493	22493	0,00	126,53
25173	21579	25,76	132,65

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betamethasondipropionat, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20930-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Betamethasondipropionat, mikronisiert; Betamethasoni dipropionas micronisatum; Betamethasonum dipropionicum micronisatum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Betamethasondipropionat, mikronisiert	7	9	228

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Beclometasondipropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasonvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 15

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Beclometasondipropionat	37,67	33,44
Clobetasolpropionat	38,71	53,92

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasondipr…	13372501	21250	40	AR-15-FG-005428-01
Caelo	Betamethasondipr…	13236803	21366	50	20130730
Caelo	Betamethasondipr…	13236803	21367	40	20130730
Euro OTC	Betamethasondipr…	1311023-01	21716	60	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr…	1311023-01	21716SI	16	1505455
Euro OTC	Betamethasondipr…	1601034	22372	45	20160204*
Euro OTC	Betamethasondipr…	2102001	25691	50	20210528*
Euro OTC	Betamethasondipr…	2102001	25691SI	50	20210528*
Fagron	Betamethasondipr…	13I17-N05	20930	40	1401377
Fagron	Betamethasondipr…	13I17-N05	20952	80	20130926
Fagron	Betamethasondipr…	16C04-B03-324513	22898	40	20160421
Fagron	Betamethasondipr…	16C04-B03-324513	22898SI	39	20160421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 550 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 151 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 877 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	171059	23342	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	173536	23839	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014	22851	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1705020	23539	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1801045	24090	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1811007	24343	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1907034	24796	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2003057	25309	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2110005	25914	40
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372501	21250SI†	45
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236803	21366SI†	46
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236803	21367SI†	60
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	171059	23342SI	20
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	173536	23839SI	25
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1311023-01	21716SI†	30
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1601034	22372SI†	45
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014	22851SI	30
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1705020	23539SI	27
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1801045	24090SI	39
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1811007	24343SI	30
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1907034	24796SI	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2003057	25309SI	40
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2110005	25914SI	40

- 145 797 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1192 Spektren von 476 *Apo-Ident*-Kunden aus 243 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasondipropionat, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 228 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Betamethasondipropionat, mik…		1
	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	2
AHD	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346219	1
Alliance Health 24.01.2…	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	1
Anzag	Betamethasondipropionat, mik…	12114513	2
Bombastus	Betamethasondipropionat, mik…	12B27N08	1
cae	Betamethasondipropionat, mik…	17353601	1
Cae	Betamethasondipropionat, mik…	18293408	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…		1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1210020-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114501	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114506	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114507	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114511	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114512	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	12114513	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023001	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023002	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023002NP	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13023005	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13125701	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13125703	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236801	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236801ok	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236802	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236803	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236805	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13236806	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1325702	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372501	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372503	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372504	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372512	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372514	12
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372515	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372516	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	13372520	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	140507	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B06-296837	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-01	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-02	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	150605BD	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163204	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163301	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163302	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163303	10
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	14
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15163305	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15238701	32
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412901	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412903	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412905	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412906	12
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412907	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412909	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412910	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412913	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412914	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412915	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15412916	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15H28-B06	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15H28B06313088	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	15H28-B06-313088	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17015905	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105901	19
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105902	17
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105903	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105905	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105906	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105907	10
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105909	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17105911	6
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17353601	20
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17353603	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1735601	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332220	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17E22-B06-336993	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	17H16B04340537	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-01	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18041819	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090601	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090602	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090603	12
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090606	22
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090607	14
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18090608	15
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1811007-01	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18121306	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18292406	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18293402	12
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18293404	14
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18293406	25
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18293407	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18293408	23
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18294306	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-350473	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-352731	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	19000537003	7
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	19000537007	16
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	19000537008	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	19000537010	9
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1900537008	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1900537010	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	1907034-01	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	20003997001	2
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	20003997002	5
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	20003997005	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	21000648002	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	21000648003	3
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	21000648006	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	21000648007	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	21000648010	4
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	2109DMOB00111322	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	3170717	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	700216-0001	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	8K03-N13	1
Caelo	Betamethasondipropionat, mik…	AKD11	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Betamethasondipropionat, mik…	18293406	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Betamethasondipropionat, mik…	18293402	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Betamethasondipropionat, mik…	18293408	1
Caesar & Loretz GmbH, A…	Betamethasondipropionat, mik…	18090603	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge…	Betamethasondipropionat, mik…	18293408	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	18090606	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	19000537003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	20003997001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	21000648006	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	21000648010	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Betamethasondipropionat, mik…	18090602	2
Caesar & Loretz GmbH/No…	Betamethasondipropionat, mik…	19000537010	2
Caesar & Loretz GmbH/No…	Betamethasondipropionat, mik…	20003997005	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	17105902	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	17353605	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	18090606	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	18090608	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	18293402	3
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	18293404	4
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	18293406	5
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	18293408	6
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	19000537003	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	19000537007	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	19000537008	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	20003997001	3
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	20003997002	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	20003997005	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	21000648002	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasondipropionat, mik…	21000648004	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Betamethasondipropionat, mik…	18293408	1
Caesar & Loretz Hilden	Betamethasondipropionat, mik…	18293404	1
Caesar & Loretz Hilden	Betamethasondipropionat, mik…	18293406	1
Caesar & Loretz Hilden	Betamethasondipropionat, mik…	19000537007	1
Cealo / Otto Geilenkirc…	Betamethasondipropionat, mik…	18293402	1
Cealo/ AHD	Betamethasondipropionat, mik…	18293402	1
Cealo/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	13125701	1
Cealo	Betamethasondipropionat, mik…	17353601	1
Delta	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346219	1
EU RHO/GEHE	Betamethasondipropionat, mik…	2003057-01	1
EuRho/Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	1907034-01	2
EuRho/Phönix	Betamethasondipropionat, mik…	2003057-01	1
euro AHD	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-015715	1
euro AHD	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-015787	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	111007-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	121002001	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1303006/01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1305041-01	10
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1305041-02	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	130541-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	131023-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	131102301	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1311023-01	11
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1311023-02	5
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	13125702	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	13372501	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-01	10
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	150300302	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-02	12
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1506016-02	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	153003-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	160103401	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1601034-01	22
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014-01	37
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1610014-015308	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	17050-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	170502001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	24
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332218	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	180104501	3
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-01	25
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	180808185	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1811007	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	181100701	2
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1811007-01	23
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	19070324-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1907034	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	190703401	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	1907034-01	25
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	20030057-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2003024-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2003057	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2003057-01	16
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2102001-01	4
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	2110005-01	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	BDP102/0817	1
Euro OTC	Betamethasondipropionat, mik…	C0044/1A170130	1
euro//Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	1705030-01	1
EUro/AHD	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	3
Euro/Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	1601034-01	1
Euro/Krieger	Betamethasondipropionat, mik…	1801045-01	1
Euro/Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	1503003-02	1
Fagon/Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	18I27-B03	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…		7
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	10E19-N03	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	11D26-N06	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	11K28-N10	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	12827-N08	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	12B27-N08	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	12C21-N13	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-n05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13/17-N05	14
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13023004	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	1317-N05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13i17-N05	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13I17-N05	12
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13j16-B01-291844	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13j16-b01-291845	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	13J16-B01-291845	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B03-296838	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B06	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	14C03-B06-296837	10
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	15H25-B06-313088	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	15H28B06313088	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	15H28-B06-313088	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	1601034-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B03	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B03-320850	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B03-320851	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	16C04-B03-320852	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17816B04332224	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332217	7
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17b16b04332218	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332219-201	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332224	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik…	17B6-B04-332217	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	17E22-B06-335244	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	17E22-B06-336705	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	17E22B06336993	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	17E22-B06-336993	5
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	17H16-B04-340537	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18/27-B03-357221	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	1801045-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	1811007-01	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18127-B03-362601	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18127-B03-362603	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05	5
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05_350473	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-346218	5
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-346219	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06B05347338	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-347338	5
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06B0534996	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18b06-b05-350473	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-350473	9
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-350474	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06B05352731	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-352731	4
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06B05354807	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-354807	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-354808	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18Bo6-B0o5-352731	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I127-B03-357222	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03	6
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03-357221	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03-357222	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03-358725	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03-358726	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03-358727	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03-362601	9
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	18I27-B03-362602	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	19041706	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	19J31-F02	2
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	19J31-F02-3666808	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	19J31F02-366807	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	19J31-F02-366807	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	19J31-F02-366808	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	20171127Ma5	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	20C10-F02-372115	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	2109DM0B0011322	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	21H18-B04-213656	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	8K03-N13	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	9J05-N09	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	BDP003/0521	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	BDP101/0417	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	BDP101/0419	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	BDP102/0817	3
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	F01-3774308	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	F02-3668007	1
Fagron	Betamethasondipropionat, mik...	F02-3721105	1
Fargon/ Noweda	Betamethasondipropionat, mik...	13/17-N05	1
Fargon/AllianceH.	Betamethasondipropionat, mik...	17H16B04-340537	1
Fargon	Betamethasondipropionat, mik...	16C04-B033-24513	1
Fragon/ Gehe	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05	1
Fragon	Betamethasondipropionat, mik...	18B06-B05-352731	1
Gehe amax	Betamethasondipropionat, mik...	1610014-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe amax	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332217	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	1311023-01	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	15238701	1
GEHE	Betamethasondipropionat, mik…	15412914	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	17E22B06-336993	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	18293404	1
Gehe	Betamethasondipropionat, mik…	21000648001	1
Hirsch	Betamethasondipropionat, mik…	1303006-01	1
Kehr	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Klosterring	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332219	2
Nachprüfung	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332217	1
Noweda/ Caesar&Lorenz G…	Betamethasondipropionat, mik…	19000537003	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	13236802	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	13236803	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	1811007-01	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	BDP014/1115	1
Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	BDP102/0817	1
Phoenix 03.04.20147	Betamethasondipropionat, mik…	13236805	1
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik…	13236806	1
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik…	1610014-01	1
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Phoenix	Betamethasondipropionat, mik…	1811007-01	1
Phönix Gotha	Betamethasondipropionat, mik…	1811007-01	1
phönix	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	1
PHÖNIX	Betamethasondipropionat, mik…	17353603	1
Phönix	Betamethasondipropionat, mik…	2003057-01	1
sanacorb	Betamethasondipropionat, mik…	12B27-No8	1
Sanacorp WE: 12.08.17 …	Betamethasondipropionat, mik…	15238701	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	1610014-01	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	170502001	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	1705020-01	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	17105911	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	17B16-B04-332217	2
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	18090607	1
SANACORP	Betamethasondipropionat, mik…	18293404	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	18B06-B05-346218	1
Sanacorp	Betamethasondipropionat, mik…	BDP102/0817	1
Symbiotica/Noweda	Betamethasondipropionat, mik…	BDP102/0817	1
Symbiotica	Betamethasondipropionat, mik…	2003057-01	2
WE:05.04.2016 Phönix	Betamethasondipropionat, mik…	15163304	4
WE:09.12.2016	Betamethasondipropionat, mik…	15163301	1

- 181 536 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 383 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	550	0	133 151
Typ B	0	877	0	145 797
Typ C	0	1145	47	181 536

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9091 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,3158 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,0570 % (> 95,8054 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20930	20930	0,00	41,21
20952	22372	8,48	39,37
21250	21250	0,00	39,04
21366	21250	5,27	39,47
21367	21250	6,02	40,24
21716	21716	0,00	39,28
22372	22372	0,00	37,67
22898	22372	8,11	40,40
25691	25691	0,00	43,89

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Betamethasonvalerat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20026-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

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

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Betamethasonvalerat	10	8	659

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Betamethasondipropionat, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 07

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	81,34	–
⋮	⋮	⋮
Budesonid, mikronisiert	>50	34,77
Erythromycin	>50	35,66

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

Kalibrierproben

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Betamethasonvale…	13091213	21215	40	20130506
Caelo	Betamethasonvale…	13225507	21588	54	1706018
Euro OTC	Betamethasonvale…	1208014-01	20920	40	20120928
Euro OTC	Betamethasonvale…	1406019-01	21645	60	20140725
Euro OTC	Betamethasonvale…	1510037	22249	60	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1510037	22249SI	30	20151215*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1610010	22861	40	20161116*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1811008	24349	40	20181207*
Euro OTC	Betamethasonvale…	1811008	24349SI	30	20181207*
Fagron	Betamethasonvale…	12K07-N23	20887	40	20121119
Fagron	Betamethasonvale…	13K29-B32-288243	21566	60	20131210
Fagron	Betamethasonvale…	13K05-B08-292651	21674	60	1511154

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 147 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 589 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332	40
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1911001	24982	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2102010	25540	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2202016	26035	40
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	21588[†]	6
Caelo	Betamethasonvalerat	170787	23332SI	20
Caelo	Betamethasonvalerat	172716	23683SI	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023	22716SI	34
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010	22861SI[†]	30
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	23396SI	29
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	23967SI	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1911001	24982SI	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2102010	25540SI	40
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2202016	26035SI	10

- 146 085 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 4391 Spektren von 979 *Apo-Ident*-Kunden aus 705 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Betamethasonvalerat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 656 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
/Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078701	1
03110031	Betamethasonvalerat	17271603	1
A.H.D.	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
agron/Krieger	Betamethasonvalerat	12B2B-N01	1
AHC 01.07.13 EK 48,05	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1
AHD 04.10.17 E.k:18,47	Betamethasonvalerat	16270514	1
AHD 15.06.16 EK:18,44	Betamethasonvalerat	15398505	1
AHD 17.11.14 EK 18,11	Betamethasonvalerat	13091205	1
AHD/Euro	Betamethasonvalerat	181100801	1
AHD/Fargon	Betamethasonvalerat	14H28-Bo1-302865	1
AHD	Betamethasonvalerat	1406019-02	2
AHD	Betamethasonvalerat	15262607	1
AHD	Betamethasonvalerat	15398515	1
AHD	Betamethasonvalerat	17078714	1
AHD	Betamethasonvalerat	18199902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHDE / Cael 17.02.2015	Betamethasonvalerat	13225516	1
AHL	Betamethasonvalerat	15398501	1
ALH	Betamethasonvalerat	15398512	1
Alliance Health 06.02.2...	Betamethasonvalerat	13091207	1
Alliance healthcare	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	1610010-01	1
Alliance/EurRho	Betamethasonvalerat	1912012-01	1
Allianz Healthcare 27.0...	Betamethasonvalerat	15075802	1
Anzag	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Anzag	Betamethasonvalerat	1819908	1
Anzag	Betamethasonvalerat	21000036003	2
Audor Pharma	Betamethasonvalerat	APBV010/0516B	2
Bombastus	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Bombastus	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Bombastus	Betamethasonvalerat	1704019-01	4
Bombatus	Betamethasonvalerat	1801024-01	3
Cael Sanacorp 05.02.2016	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	1
Caello/Sanacorp	Betamethasonvalerat	15075803	1
Caelo	Betamethasonvalerat		3
Caelo	Betamethasonvalerat	10296701	1
Caelo	Betamethasonvalerat	10296705	2
Caelo	Betamethasonvalerat	10296707	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1108045-03	4
Caelo	Betamethasonvalerat	1113	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131905	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131909	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131914	1
Caelo	Betamethasonvalerat	11131917	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1131914	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1199932	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003402	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003403	7
Caelo	Betamethasonvalerat	12003404	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003405	8
Caelo	Betamethasonvalerat	12003406	6
Caelo	Betamethasonvalerat	12003407	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003409	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003410	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12003411	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1208014-03	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12229802	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229804	4
Caelo	Betamethasonvalerat	12229805	9
Caelo	Betamethasonvalerat	12229806	5
Caelo	Betamethasonvalerat	12229808	12
Caelo	Betamethasonvalerat	12229809	2
Caelo	Betamethasonvalerat	12229810	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12229811	7
Caelo	Betamethasonvalerat	12229812	9
Caelo	Betamethasonvalerat	12229813	2
Caelo	Betamethasonvalerat	123345	1
Caelo	Betamethasonvalerat	129711-5471	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12B28-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12g09-n07	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12G09-N07	3
Caelo	Betamethasonvalerat	12K07-N23	1
Caelo	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13012015C	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	13091203	12
Caelo	Betamethasonvalerat	13091204	4
Caelo	Betamethasonvalerat	13091205	11
Caelo	Betamethasonvalerat	13091206	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13091207	8
Caelo	Betamethasonvalerat	13091209	4
Caelo	Betamethasonvalerat	13091210	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13091211	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13091212	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13091213	6
Caelo	Betamethasonvalerat	13225502	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225503	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13225504	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13225505	12
Caelo	Betamethasonvalerat	13225507	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225508	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13225509	2
Caelo	Betamethasonvalerat	13225515	9
Caelo	Betamethasonvalerat	13225516	10
Caelo	Betamethasonvalerat	13225607	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13D03-N07	3
Caelo	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13K05_B08_292652	1
Caelo	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14031407	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-01	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-02	3
Caelo	Betamethasonvalerat	140601903	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1406019-03	4
Caelo	Betamethasonvalerat	14188602	2
Caelo	Betamethasonvalerat	14188603	5
Caelo	Betamethasonvalerat	14188604	8
Caelo	Betamethasonvalerat	14188605	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188606	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14188608	8
Caelo	Betamethasonvalerat	14188609	5
Caelo	Betamethasonvalerat	14188610	7
Caelo	Betamethasonvalerat	14188617	3
Caelo	Betamethasonvalerat	14188619	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1488609	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1488610	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14G30-B05	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309520	1
Caelo	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317416	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15075802	22
Caelo	Betamethasonvalerat	150758022	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075803	9
Caelo	Betamethasonvalerat	150758036	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075804	8
Caelo	Betamethasonvalerat	15075805	8
Caelo	Betamethasonvalerat	15075809	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15075810	9
Caelo	Betamethasonvalerat	15075811	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15075812	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1510037-01	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1516-B07-319228	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	1526213	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262602	7
Caelo	Betamethasonvalerat	15262603	15
Caelo	Betamethasonvalerat	15262604	14
Caelo	Betamethasonvalerat	15262606	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15262607	7
Caelo	Betamethasonvalerat	15262609	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15262610	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15262612	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15262613	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1526604	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1538506	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15395512	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398501	21
Caelo	Betamethasonvalerat	15398502	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15398503	2
Caelo	Betamethasonvalerat	15398504	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15398505	15
Caelo	Betamethasonvalerat	15398506	29
Caelo	Betamethasonvalerat	15398512	21
Caelo	Betamethasonvalerat	15398513	4
Caelo	Betamethasonvalerat	15398514	3
Caelo	Betamethasonvalerat	15398515	27
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315327	1
Caelo	Betamethasonvalerat	15L21-B03-318663	1
Caelo	Betamethasonvalerat	160216BV	1
Caelo	Betamethasonvalerat	160501	1
Caelo	Betamethasonvalerat	160503	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1606023-01	4
Caelo	Betamethasonvalerat	1610010-01	5
Caelo	Betamethasonvalerat	161125BV/15398512	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270501	17
Caelo	Betamethasonvalerat	16270502	36
Caelo	Betamethasonvalerat	16270503	18
Caelo	Betamethasonvalerat	16270504	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270505	16
Caelo	Betamethasonvalerat	16270508	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16270509	9
Caelo	Betamethasonvalerat	1627051	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16270511	25
Caelo	Betamethasonvalerat	16270513	22
Caelo	Betamethasonvalerat	16270514	9
Caelo	Betamethasonvalerat	16720513	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	2
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16e23-b03-328128	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	3
Caelo	Betamethasonvalerat	16H22-B06-331273	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16H22B06332351	1
Caelo	Betamethasonvalerat	16H22-B06-332351	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17/251/Bv	1
Caelo	Betamethasonvalerat	170401901	4
Caelo	Betamethasonvalerat	1704019-01	18
Caelo	Betamethasonvalerat	17078103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	1707814	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1707815	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1707819	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078701	25
Caelo	Betamethasonvalerat	17078702	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078703	32
Caelo	Betamethasonvalerat	17078704	7
Caelo	Betamethasonvalerat	17078705	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078707	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078711	7
Caelo	Betamethasonvalerat	17078712	13
Caelo	Betamethasonvalerat	17078713	19
Caelo	Betamethasonvalerat	17078714	16
Caelo	Betamethasonvalerat	17078715	16
Caelo	Betamethasonvalerat	17078716	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17078719	18
Caelo	Betamethasonvalerat	17078720	25
Caelo	Betamethasonvalerat	1708701	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17196001	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17271601	7
Caelo	Betamethasonvalerat	17271602	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17271603	29
Caelo	Betamethasonvalerat	17271604	9
Caelo	Betamethasonvalerat	1729002	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329001	29
Caelo	Betamethasonvalerat	17329002	39
Caelo	Betamethasonvalerat	17329003	17
Caelo	Betamethasonvalerat	17329004	6
Caelo	Betamethasonvalerat	17329008	9
Caelo	Betamethasonvalerat	17329011	7
Caelo	Betamethasonvalerat	17329015	14
Caelo	Betamethasonvalerat	17329017	10
Caelo	Betamethasonvalerat	17329018	75
Caelo	Betamethasonvalerat	1732901803110025	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17329019	4
Caelo	Betamethasonvalerat	173296011	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1739002	3
Caelo	Betamethasonvalerat	17C29-B04	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335676	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17G31B04338575	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B0/8-347310	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347309	2
Caelo	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347912	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1801024-01	11
Caelo	Betamethasonvalerat	18071403	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1811008	1
Caelo	Betamethasonvalerat	181100801	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1811008-01	3
Caelo	Betamethasonvalerat	18121206	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18189907	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1819908	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1819918	3
Caelo	Betamethasonvalerat	1819924	1
Caelo	Betamethasonvalerat	181999007	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199902	37

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	18199903	2
Caelo	Betamethasonvalerat	18199906	10
Caelo	Betamethasonvalerat	18199907	37
Caelo	Betamethasonvalerat	1819990705/2023	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199908	15
Caelo	Betamethasonvalerat	18199914	3
Caelo	Betamethasonvalerat	18199915	4
Caelo	Betamethasonvalerat	18199916	20
Caelo	Betamethasonvalerat	18199918	48
Caelo	Betamethasonvalerat	18199923P-200116-2	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18199924	18
Caelo	Betamethasonvalerat	18199926	3
Caelo	Betamethasonvalerat	18199930	8
Caelo	Betamethasonvalerat	18199932	44
Caelo	Betamethasonvalerat	18199933	33
Caelo	Betamethasonvalerat	18199937	2
Caelo	Betamethasonvalerat	18199938	8
Caelo	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	1
Caelo	Betamethasonvalerat	18I27-B05-354880	1
Caelo	Betamethasonvalerat	1912012-01	2
Caelo	Betamethasonvalerat	1922070003	1
Caelo	Betamethasonvalerat	192207001	13
Caelo	Betamethasonvalerat	192207002	30
Caelo	Betamethasonvalerat	192207003	21
Caelo	Betamethasonvalerat	192207004	3
Caelo	Betamethasonvalerat	192207006	8
Caelo	Betamethasonvalerat	192207009	18
Caelo	Betamethasonvalerat	192207010	12
Caelo	Betamethasonvalerat	192207012	10
Caelo	Betamethasonvalerat	19220702	25
Caelo	Betamethasonvalerat	19220703	5
Caelo	Betamethasonvalerat	19220704	22
Caelo	Betamethasonvalerat	19220705	36
Caelo	Betamethasonvalerat	19220706	1
Caelo	Betamethasonvalerat	19g30-b02-363673	1
Caelo	Betamethasonvalerat	19g30-b02-363693	1
Caelo	Betamethasonvalerat	20002685001	3
Caelo	Betamethasonvalerat	20B18-F07-370009	1
Caelo	Betamethasonvalerat	21000036003	30
Caelo	Betamethasonvalerat	21000036004	4
Caelo	Betamethasonvalerat	210000360063	1
Caelo	Betamethasonvalerat	21000036008	1
Caelo	Betamethasonvalerat	21000036010	19
Caelo	Betamethasonvalerat	21000036016	4
Caelo	Betamethasonvalerat	21000036017	7
Caelo	Betamethasonvalerat	2100036003	4
Caelo	Betamethasonvalerat	210003610	1
Caelo	Betamethasonvalerat	210112	1
Caelo	Betamethasonvalerat	21G28-B02-213516	1
Caelo	Betamethasonvalerat	2x12229813	1
Caelo	Betamethasonvalerat	31(17329018)	1
Caelo	Betamethasonvalerat	311002517078712	1
Caelo	Betamethasonvalerat	3303	1
Caelo	Betamethasonvalerat	8081502	1
Caelo	Betamethasonvalerat	APPV010/0516B	1
Caelo	Betamethasonvalerat	B03041205	1
Caelo	Betamethasonvalerat	BV018/0715	2
Caelo	Betamethasonvalerat	BV109/0519	1
Caelo	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Caelo	Betamethasonvalerat	F07-3667709	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Betamethasonvalerat	NT0597M	1
Caeolo /Sana	Betamethasonvalerat	18199903	1
Caesar & Lorenz GmbH	Betamethasonvalerat	15075805	1
Caesar & Lorenz GmbH	Betamethasonvalerat	16270501	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Betamethasonvalerat	18199938	1
Caesar & Loretz GmbH /S...	Betamethasonvalerat	21000036011	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Betamethasonvalerat	120801402	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	10296707	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12003404	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12003409	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	12229809	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091206	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Betamethasonvalerat	13091211	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Betamethasonvalerat	18199915	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Betamethasonvalerat	18199916	1
Caesar & Loretz GmbH/	Betamethasonvalerat	17329018	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Betamethasonvalerat	18199924	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Betamethasonvalerat	20002685001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasonvalerat	18199903	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasonvalerat	18199908	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasonvalerat	18199916	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasonvalerat	19220702	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Betamethasonvalerat	21000036016	1
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Betamethasonvalerat	18199918	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Betamethasonvalerat	18199918	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Betamethasonvalerat	18199933	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Betamethasonvalerat	192207010	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Betamethasonvalerat	19220705	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Betamethasonvalerat	18199918	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Betamethasonvalerat	18199907	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Betamethasonvalerat	18199908	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Betamethasonvalerat	18199918	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Betamethasonvalerat	18199924	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Betamethasonvalerat	18G03-B03-352460	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Betamethasonvalerat	19220704	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Betamethasonvalerat	20002685001	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Betamethasonvalerat	21000036003	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Betamethasonvalerat	BV116/0819	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Betamethasonvalerat	18199918	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Betamethasonvalerat	192207002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Betamethasonvalerat	19220705	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Betamethasonvalerat	21000036003	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Betamethasonvalerat	18199915	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Betamethasonvalerat	18199932	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Betamethasonvalerat	19220703	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Betamethasonvalerat	21000036004	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	13225504	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	16270511	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17078701	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17329002	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17329004	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17329015	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17329018	3
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	17K16B08345555	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	1811008-01	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	1819930	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199902	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199903	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199906	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199907	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199908	3
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199914	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199915	4
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199916	3
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199918	11
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199923	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199924	4
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199930	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199932	5
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199933	9
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199937	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18199938	4
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	18G03-B03	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207001	7
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207002	7
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207003	4
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207004	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207006	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207009	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207010	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	192207012	5
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	19220702	10
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	19220703	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	19220704	5
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	19220705	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	19220706	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	19220707	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	1922207002	1
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	21000036003	8
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	21000036004	6
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	21000036008	2
Caesar & Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	21000036010	2
Caesar & Loretz/Gehe	Betamethasonvalerat	18199932	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Betamethasonvalerat	192207001	1
Caesar & Loretz	Betamethasonvalerat	17329016	1
Caesar &Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	11131917	1
Caesar und Loretz	Betamethasonvalerat	15075803	1
Caesar&Lorenz	Betamethasonvalerat	21000036016	1
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Betamethasonvalerat	16270509	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Betamethasonvalerat	15075802	1
Caesar&Loretz GmbH	Betamethasonvalerat	15262609	1
caesar&loretz,phönix	Betamethasonvalerat	14188606	1
Caesar/Lorenz	Betamethasonvalerat	12003403	1
Caleo/Phönix	Betamethasonvalerat	1522609	1
Carlo/Phönix/46,64	Betamethasonvalerat	18199924	1
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	17329002	1
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	1739002	1
Cealo/Gehe	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Cealo/Noweda	Betamethasonvalerat	16270509	2
Cealo	Betamethasonvalerat	17078716	1
Crystal PH/Oberlinden-A...	Betamethasonvalerat	C0073/114040	1
E Plus	Betamethasonvalerat	16270502	1
E Plus	Betamethasonvalerat	17329002	1
Ebert & Jacobi	Betamethasonvalerat	14188606	1
Ebert & Jacobi	Betamethasonvalerat	15075810	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	1
Eigenherstellung	Betamethasonvalerat	9070313	1
EuRho / Phoenix	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
EuRho /Gumo	Betamethasonvalerat	1911001-01	1
EuRho/Noweda	Betamethasonvalerat	1911001-01	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Sanacorp	Betamethasonvalerat	1911001-01	1
EuRho/Spangro	Betamethasonvalerat	1811008-01	2
EuRho	Betamethasonvalerat	1208014-01	2
EuRho	Betamethasonvalerat	1208014-02	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1610010-01	2
Eurho	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
EuRho	Betamethasonvalerat	180102401	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1801024-01	4
EuRho	Betamethasonvalerat	181008-01	1
Eurho	Betamethasonvalerat	1811008-01	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1911001-01	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1911001-02	1
EuRho	Betamethasonvalerat	1912012-01	1
EuRho	Betamethasonvalerat	2102010-01	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat		1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1031707	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-01	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-02	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	110804503	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1108045-03	7
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1206014-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-01	12
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801402	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-02	12
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801403	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-03	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120801404	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1208014-04	4
Euro OTC	Betamethasonvalerat	120812-02	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	12L11-N01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131103901	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1311039-01	22
Euro OTC	Betamethasonvalerat	131139-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-289364	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406011903	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601901	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-01	25
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601902	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-02	23
Euro OTC	Betamethasonvalerat	140601903	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1406019-03	31
Euro OTC	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	151003701	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037-01	23
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1510037-07	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1516B07317416	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15398501	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	15F16/B04-314054	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1606023-01	39
Euro OTC	Betamethasonvalerat	160623-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16100100-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	161001001	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010-01	54
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1610010-03	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16270505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704018-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019_01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-0	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	170401901	5
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-01	138
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704019-1	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1704021-04	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	170419-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17078701	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17078703	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17078720	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17271603	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17329001	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1739002	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1740419-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17C29-B04-336434	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	17o4019-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	18010024-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024_01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	180102401	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1801024-01	122
Euro OTC	Betamethasonvalerat	180104-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	181008-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	181100801	5
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008-01	102
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811008-1	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1811024-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	18199902	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	18199907	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	190451504	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	191001-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1911001-01	85
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1911001-02	3
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1911011-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	1912012-01	16
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2014Q1181	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	210201001	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2102010-01	20
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2102010-02	2
Euro OTC	Betamethasonvalerat	210210-01	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	2507211181	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	29061805	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	3313U-01181	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	7071802	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	BV116/1117	1
Euro OTC	Betamethasonvalerat	BV-BLT221/0314	1
Euro Pharma/Noweda	Betamethasonvalerat	1912012-01	6
euro//Noweda	Betamethasonvalerat	1801024-01	2
Euro/Alliance Healthcare	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Euro/direkt	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Euro/Gehe	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Euro	Betamethasonvalerat	1406019-03	3
Euro	Betamethasonvalerat	1801024-01	2
Euroo	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Europ Ots Pharma	Betamethasonvalerat	12111-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EurRho/Gehe	Betamethasonvalerat	1610010-01	1
Fagon/Noweda	Betamethasonvalerat	F07-3667806	1
Fagron	Betamethasonvalerat		1
Fagron	Betamethasonvalerat	1018E-01181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11A04-N02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	11E18-N03	3
Fagron	Betamethasonvalerat	11K18-N09	2
Fagron	Betamethasonvalerat	11K-18-N09	1
Fagron	Betamethasonvalerat	120801402	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12B28-N01	8
Fagron	Betamethasonvalerat	12G09-N07	23
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07N23	1
Fagron	Betamethasonvalerat	12K07-N23	6
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-N01	18
Fagron	Betamethasonvalerat	12L11-NO1	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13/17-B08-292649	2
Fagron	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13d03-n07	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13D03-N07	38
Fagron	Betamethasonvalerat	13g19-n01	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	49
Fagron	Betamethasonvalerat	13G19-NO1	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-092652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-291663	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292647	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K05-B08-292652	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B12-288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B23-288246	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32	6
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-28824	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29B32288243	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288244	2
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288245	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288246	5
Fagron	Betamethasonvalerat	13k29b32288247	1
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	19
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288248	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288250	3
Fagron	Betamethasonvalerat	13l17-B08-292649	2
Fagron	Betamethasonvalerat	1406019-03	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14188603	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19B02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292646	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292648	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14c19-b02-292650	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292650	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-292653	6
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19B02296168	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296168	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14c19-b02-296169	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14C19-B02-296169	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-29617	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296170	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05296172	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296172	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296173	13
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296175	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309518	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30B05309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309519	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309520	7
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309521	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-B05-309528	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G30-Bo5-296172	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14G31-B04-342639	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302683	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	4
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28B01302864	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864	5
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302864/201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14h28-b01-302865	2
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302865	13
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-b01-302866	1
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302866	6
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	3
Fagron	Betamethasonvalerat	14H28-B01-305470	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317416	5
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317417	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-317428	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319228	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15/16-B07-319832	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15075802	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15116-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1516-B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1526260	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15398515	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15824-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307015	4
Fagron	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	12
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-804-314054	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04	4
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-215327	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15f16-b04314054	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054	5
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314054/201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314055	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-314882	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15F16-B04-315328	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16B07317417	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-317417	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319228	2
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-B07-319832	3
Fagron	Betamethasonvalerat	15I16-Bo7-319832	1
Fagron	Betamethasonvalerat	15l16-B07-319832	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16270513	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16818-B02-320971	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16818-B02-323033	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18_B02-322111	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320606	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18B02320971	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02320971	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	6
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322109	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322121	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323033	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16b18-b02-323034	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-323034	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16b18-b02-324798	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16B18-B02-324798	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03	8
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	8
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-3247990855	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16e23b03324800	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16e23-b03-324800	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324800	12
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327350	5
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-327354	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-b03-328128	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23B03328128	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328128	10
Fagron	Betamethasonvalerat	16E23-B03-328129	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06	3
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329223	6
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329231	4
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330522	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16h22-b06-330523	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330523	4
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22B06330524	2
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330524	6
Fagron	Betamethasonvalerat	16h22-b06-331273	1
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-332351	11
Fagron	Betamethasonvalerat	16H22-B06-3332351	1
Fagron	Betamethasonvalerat	170401901	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1704019-01	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17078701	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17271604	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17329001	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17329008	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17329016	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17B14-B04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-335654	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04	6
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04_336434	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-33368	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-333688	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	10
Fagron	Betamethasonvalerat	17c29-b04-335654	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335654	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17c29-b04-335657	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335657	11
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29B043356575581	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335658	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-335676	6
Fagron	Betamethasonvalerat	17C29-B04-336434	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B-04	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17g31-b04-338575	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31B04338575	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	11
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-339784	13
Fagron	Betamethasonvalerat	17G-31-B04-339784	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31B04339785	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-339785	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341303	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17g31-b04-341576	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31B04341576	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	12
Fagron	Betamethasonvalerat	17G-31-B04-341576	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576-201	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-3415765	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-342639	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-344457	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17G31-B04-344757	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16_B08-348042	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16B08	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08	10
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-344754	3
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08-345541	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	13
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345542	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345555	5
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-B08-347309	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347309	8
Fagron	Betamethasonvalerat	17K-16-B08-347309	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08-347310	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347310	4
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-b08-347912	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-B08-347912	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347912	9
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348042	13
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348538	2
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-349755	9
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B08-349774	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-B09-345541	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17k16-bo8-347309	1
Fagron	Betamethasonvalerat	17K16-BOB-345541	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/26-B05-356852	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-354880	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-356570	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-356571	4
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-356584	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-b05-357770	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-357770	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-358065	4
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-360081	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18/27-B05-356570	1
Fagron	Betamethasonvalerat	1811008-01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18127-B05-358065	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18199907	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-03-351731	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03	5
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03_351731	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351450	12
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351451	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351513	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351730	2
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	17
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-352458	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-352460	6
Fagron	Betamethasonvalerat	18G03-B03-353212	13
Fagron	Betamethasonvalerat	18I07-B05-356584	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05	3
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05_356571	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-354898	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-356570	2
Fagron	Betamethasonvalerat	18i27B05356571	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05356571	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-356571	5
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-356852	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-357770	2
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-b05-358065	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B05-358065	5
Fagron	Betamethasonvalerat	18I27-B5-356571	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18l27-B05	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18l27-B05-356584	1
Fagron	Betamethasonvalerat	18l27-B05-357770	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19/26-F02-364981	2
Fagron	Betamethasonvalerat	19126-F02-364980	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19G03-B02-363670	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02	15
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30B02363672	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363672	6
Fagron	Betamethasonvalerat	19g30-b02-363673	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363673	5
Fagron	Betamethasonvalerat	19g30-b02-363682	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363682	16
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363686	2
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363692	8
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363693	14
Fagron	Betamethasonvalerat	19G30-B03-363692	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19GB0-B02-363693	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19I26-F02	4
Fagron	Betamethasonvalerat	19I26F02364980	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19I26-F02-364980	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19I26-F02-364981	4
Fagron	Betamethasonvalerat	19I26-F02-364982	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19I26-F02-364987	5
Fagron	Betamethasonvalerat	19I86-F02-364987	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19J26-F02-364987	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07	5
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366779	2
Fagron	Betamethasonvalerat	19k11-f07-366780	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366780	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-3667807	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366782	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366785	7
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366786	7
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366787	3
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366788	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366788	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366789	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-Fo7-366785	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K11-FO7-366785	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19K-F0-366786	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19l26-F02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Betamethasonvalerat	19126-F02-364981	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19126-F02-364986	1
Fagron	Betamethasonvalerat	19UI26-F02-364981	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20101012-1	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20B18-F07	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20B18-F07-369671	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20B18-F07-369673	10
Fagron	Betamethasonvalerat	20B18-F07-369674	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20B18-F07-370009	2
Fagron	Betamethasonvalerat	20B18-F07-370010	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20B18-F07-37009	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20E14-F02	2
Fagron	Betamethasonvalerat	20E14-F02-371690	1
Fagron	Betamethasonvalerat	20E14-F02-372350	4
Fagron	Betamethasonvalerat	20G17-F02-373798	1
Fagron	Betamethasonvalerat	2152-44-5	1
Fagron	Betamethasonvalerat	21D09-F03-377824	2
Fagron	Betamethasonvalerat	21D09-F03-377825	1
Fagron	Betamethasonvalerat	21G28-B02	1
Fagron	Betamethasonvalerat	292652	1
Fagron	Betamethasonvalerat	2B28-N01	1
Fagron	Betamethasonvalerat	309520	1
Fagron	Betamethasonvalerat	364979	1
Fagron	Betamethasonvalerat	612211181	1
Fagron	Betamethasonvalerat	700103-0002	1
Fagron	Betamethasonvalerat	700103-0004	2
Fagron	Betamethasonvalerat	90616-2	1
Fagron	Betamethasonvalerat	B07-317416	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/0415	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/045	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV008/0516	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV009/0117	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV019/0514	3
Fagron	Betamethasonvalerat	BV036/1215	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV102/0420	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV106/0717	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV109/0117	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV109/0519	3
Fagron	Betamethasonvalerat	BV124/0118	2
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	1
Fagron	Betamethasonvalerat	BV-BLT250/0616	1
Fagron	Betamethasonvalerat	F02-3649807	2
Fagron	Betamethasonvalerat	F07-3667805	1
Fagron	Betamethasonvalerat	F07-3667808	1
Fagron	Betamethasonvalerat	F07-3700100	1
Fagron	Betamethasonvalerat	fagron	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NP1351M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NS0706M	3
Fagron	Betamethasonvalerat	NS2072M	1
Fagron	Betamethasonvalerat	NT0597M	3
Fagron	Betamethasonvalerat	NT059M	1
Fargon, Noweda 07.11.2017	Betamethasonvalerat	16H22-B06-329223	1
Fargon/AHD	Betamethasonvalerat	18/27-B05	1
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288247	1
Fargon/Alliance HC	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Fargon/Anzag	Betamethasonvalerat	16B18-B02-320971	1
Fargon/Noweda	Betamethasonvalerat	18I27-B05-354898	1
Fargon	Betamethasonvalerat	13k29-b32-289364	1
Fargon	Betamethasonvalerat	19G30-B08-36393	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Betamethasonvalerat	7890	1
Fargron	Betamethasonvalerat	13G19-N01	1
Fargron	Betamethasonvalerat	13K29-B32-288246	1
Farmabios S. p. A./ Now...	Betamethasonvalerat	17078715	1
Farmabios spa	Betamethasonvalerat	19220704	1
Farmabios/Noweda	Betamethasonvalerat	2109VM0B0011722	1
Farmabios/Noweda	Betamethasonvalerat	2109VMOB0011722	1
Farmabios/Phoenix	Betamethasonvalerat	2109VMOCO011922	1
Fiebig 27.06.13 EK47,81	Betamethasonvalerat	B9/131	1
Fiebig ek: 45,65EUR	Betamethasonvalerat	12B28-N01	1
Fiebig/Farago	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363692	1
Fiebig	Betamethasonvalerat	14H28-B01	1
Fiebig	Betamethasonvalerat	15B24-B04-307016	1
Fiebig	Betamethasonvalerat	16B18-B02-322111	1
Fiebig	Betamethasonvalerat	17271603	1
FIEBIG	Betamethasonvalerat	F17-3696703	1
Finteler Apotheke	Betamethasonvalerat	17C29-B04-333688	2
Fragon/Alliance	Betamethasonvalerat	17k16-B08	1
Fragon/Phönix	Betamethasonvalerat	17G31-B04-341576	1
Fragon/Sanacorp	Betamethasonvalerat	17K16-B08-340842	1
Fragon	Betamethasonvalerat	16G03-B03-353212	1
Fragron	Betamethasonvalerat	BV-BLT225/0514	2
Galderma/ Noweda	Betamethasonvalerat	C0023/115040	1
Gatt-Koller	Betamethasonvalerat	1800117	1
GEHE 17.06.2014	Betamethasonvalerat	13225503	1
Gehe am 03.02.2014	Betamethasonvalerat	13091210	3
Gehe amax	Betamethasonvalerat	18199930	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12003403	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12003409	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Gehe	Betamethasonvalerat	12229809	1
Gehe	Betamethasonvalerat	13091211	1
Gehe	Betamethasonvalerat	14H25-B01-302863	1
Gehe	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302863	1
Gehe	Betamethasonvalerat	15075804	1
Gehe	Betamethasonvalerat	15075811	1
Gehe	Betamethasonvalerat	15398501	1
Gehe	Betamethasonvalerat	15398512	1
GEHE	Betamethasonvalerat	16270501	1
Gehe	Betamethasonvalerat	16270505	1
Gehe	Betamethasonvalerat	16H22-B06	1
Gehe	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330524	1
GEHE	Betamethasonvalerat	17078701	2
Gehe	Betamethasonvalerat	17078703	1
GEHE	Betamethasonvalerat	17078719	1
GEHE	Betamethasonvalerat	17078720	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1712E-01181	1
Gehe	Betamethasonvalerat	17271603	1
Gehe	Betamethasonvalerat	17329015	1
Gehe	Betamethasonvalerat	17329018	1
Gehe	Betamethasonvalerat	17G31-B04	1
Gehe	Betamethasonvalerat	17K16-B08	1
Gehe	Betamethasonvalerat	17K16-B08-347309	1
Gehe	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348042	1
Gehe	Betamethasonvalerat	1811008-01	1
GEHE	Betamethasonvalerat	18199902	2
Gehe	Betamethasonvalerat	18199908	1
Gehe	Betamethasonvalerat	18199924	3
gehe	Betamethasonvalerat	18199937	1
Gehe	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Betamethasonvalerat	18I27-B05	1
Gehe	Betamethasonvalerat	192207001	2
Gehe	Betamethasonvalerat	19220702	1
Hedinger / Noweda	Betamethasonvalerat	16270505	1
Hedinger	Betamethasonvalerat	14H28-B01-302877	1
Hepart AG, CH-8280 Kreu...	Betamethasonvalerat	11131914	3
Hirsch	Betamethasonvalerat	13G19-No1	1
Holdermann	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Holdermann	Betamethasonvalerat	120801402	1
Ichthyol-Gesellschaft	Betamethasonvalerat	13k29-B32-288247	1
Ichthyol-Gesellschaft	Betamethasonvalerat	17078720	1
Jenne	Betamethasonvalerat	17078712	1
Jenne	Betamethasonvalerat	1811008-01	3
Jenne	Betamethasonvalerat	18199918	1
Jenne	Betamethasonvalerat	18199933	1
Jenne	Betamethasonvalerat	18I27-B05-358065	1
Kehr	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Klenk	Betamethasonvalerat	16623-01	1
Klenk	Betamethasonvalerat	17078713	1
Klenk	Betamethasonvalerat	17078714	1
Klosterring	Betamethasonvalerat	18199916	2
L12	Betamethasonvalerat	16E23-B03-324799	2
L12	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	2
L12	Betamethasonvalerat	17K16-B08-345541	1
Lamotte/Noweda	Betamethasonvalerat	17K16-B08-349755	1
Midas	Betamethasonvalerat	16270503	1
Midas	Betamethasonvalerat	16270513	1
Midas	Betamethasonvalerat	17078712	2
Midas	Betamethasonvalerat	17078720	1
Midas	Betamethasonvalerat	17329001	2
Midas	Betamethasonvalerat	17329018	1
Midas	Betamethasonvalerat	17G31-B04-338575	2
NEWCHEM	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Noveda	Betamethasonvalerat	1311039-01	1
Noweda/ Infecto Pharm	Betamethasonvalerat	16270505	1
Noweda/Ceasar Lorenz	Betamethasonvalerat	14188606	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11131902	1
Noweda	Betamethasonvalerat	11B21-N02	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-02	2
noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Noweda	Betamethasonvalerat	12229832	1
Noweda	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Noweda	Betamethasonvalerat	13091203	1
Noweda	Betamethasonvalerat	13091205	1
noweda	Betamethasonvalerat	1406019-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1406019-03	2
Noweda	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Noweda	Betamethasonvalerat	15075812	1
Noweda	Betamethasonvalerat	161001001	1
Noweda	Betamethasonvalerat	16270511	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	17078701	1
Noweda	Betamethasonvalerat	17271601	2
Noweda	Betamethasonvalerat	17329018	2
Noweda	Betamethasonvalerat	1801024-01	2
Noweda	Betamethasonvalerat	1811008-01	2
Noweda	Betamethasonvalerat	18199918	1
Noweda	Betamethasonvalerat	18199932	3
Noweda	Betamethasonvalerat	18199933	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Betamethasonvalerat	18127-B05-354880	1
Noweda	Betamethasonvalerat	1912012-01	1
Noweda	Betamethasonvalerat	19220704	2
Noweda	Betamethasonvalerat	19220705	2
Noweda	Betamethasonvalerat	21000036003	1
Noweda	Betamethasonvalerat	BV01090117	1
Oberlinden- Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/1	3
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	C0073/115040	3
Oberlinden Apotheke	Betamethasonvalerat	c073/115040	1
Phoenix 15.1.2014	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Phoenix 13.12.2017	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330524	1
Phoenix 22.01.2019	Betamethasonvalerat	1801021-01	1
Phoenix 30.10.19 19,34EUR	Betamethasonvalerat	18/27-B05-358065	1
Phoenix Goettin	Betamethasonvalerat	13225508	1
Phoenix/ Fagro	Betamethasonvalerat	18G03-B03-351731	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	12003409	2
Phoenix	Betamethasonvalerat	170401901	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	17329002	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	17329018	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	17C29-B04-334329	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	17K16-B08-348042	2
Phoenix	Betamethasonvalerat	1801024-01	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	1811008-01	2
Phoenix	Betamethasonvalerat	18127-B05-358065	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	191201201	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	192207003	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	19220705	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363672	2
Phoenix	Betamethasonvalerat	19G30-B02-363682	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	200592406	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	2102010-01	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	3105	1
Phoenix	Betamethasonvalerat	3364	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	12229808	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	13091213	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	14188608	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Phönix Gotha	Betamethasonvalerat	1811008-01	1
Phönix WE:16.07.2016 ...	Betamethasonvalerat	1510037-01	1
Phönix	Betamethasonvalerat	12229807	1
Phönix	Betamethasonvalerat	13091201	2
Phönix	Betamethasonvalerat	13091209	2
Phönix	Betamethasonvalerat	13091212	2
Phönix	Betamethasonvalerat	13D03-N07	1
Phonix	Betamethasonvalerat	13K29-B32	1
phönix	Betamethasonvalerat	15/16B07-319228	1
Phönix	Betamethasonvalerat	15075804	1
Phönix	Betamethasonvalerat	1507804	1
phönix	Betamethasonvalerat	15398515	1
Phönix	Betamethasonvalerat	16270503	1
phönix	Betamethasonvalerat	16e23-b03-327350	1
Phönix	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330522	1
Phönix	Betamethasonvalerat	17078712	1
Phönix	Betamethasonvalerat	18199907	1
Phönix	Betamethasonvalerat	18199933	1
Phönix	Betamethasonvalerat	1911001-01	2
Phönix	Betamethasonvalerat	19220705	1
Phönix	Betamethasonvalerat	19g30-b02-363672	1
Phönix	Betamethasonvalerat	19I26-F02-364981	1
PHÖNIX	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366785	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Betamethasonvalerat	19K11-F07-366787	2
Phönix	Betamethasonvalerat	B02-3636802	1
Phönix	Betamethasonvalerat	BV110/0818	1
Phönix	Betamethasonvalerat	BV-BLT186/0512	1
Röntgen	Betamethasonvalerat	1911001-01	4
Sanacorp W.E: 18.01.18 ...	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat		1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	12G09-N07	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	13091210	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	13225503	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	14188602	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	14G30-B05-296173	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	16H22-B06-330522	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	1704019-01	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078715	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	17078719	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	17C29-B04	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	1801024-01	4
Sanacorp	Betamethasonvalerat	1811008	2
Sanacorp	Betamethasonvalerat	1811008-01	3
Sanacorp	Betamethasonvalerat	18199918	2
Sanacorp	Betamethasonvalerat	18199933	3
Sanacorp	Betamethasonvalerat	192207010	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	19220705	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	19G30-B02-3636706	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	19G30-B02-3636806	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	19I26f02364981	1
Sanacorp	Betamethasonvalerat	30051201	1
Spangro 31.05.2013	Betamethasonvalerat	13D03-N07	2
Spangro	Betamethasonvalerat	17078714	1
Spangro_21.05.2019	Betamethasonvalerat	1811008-01	3
Symbiotica / Sanacorp	Betamethasonvalerat	18I27-B05-354898	2
Symbiotica	Betamethasonvalerat	14H28B01302863	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
Symbiotica Spec.	Betamethasonvalerat	1406019-01	3
Symbiotica/ Anzag	Betamethasonvalerat	1606023-01	2
Symbiotica/ Phönix	Betamethasonvalerat	2102010-01	3
Symbiotica/Gehe	Betamethasonvalerat	1912012-01	1
Symbiotica	Betamethasonvalerat	1610010-01	2
Symbotica Spec/Noweda	Betamethasonvalerat	1208014-04	1
vdl	Betamethasonvalerat	12003411	1

- 178 337 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 927 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	554	0	133 147
Typ B	0	589	0	146 085
Typ C	0	4335	56	178 337

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9170 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9813 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,7247 % (> 98,6563 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20887	22249	8,93	103,86
20920	22249	10,19	116,05
21215	22249	8,86	116,57
21566	22249	7,81	114,86
21588	21588	0,00	109,30
21645	22249	6,79	112,12
21674	21674	0,00	138,96
22249	22249	0,00	111,42
22861	22861	0,00	114,59
24349	24349	0,00	106,65

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bifonazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20810-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bifonazol; Bifonazolum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bifonazol	8	3	58

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Albendazol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Econazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Fluconazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Isoconazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Miconazol	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Clotrimazol	31,56	–
Methoxsalen	146,03	–

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

Kalibrierproben

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Bifonazol	15152701	22906	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	22907	40	20150703
Caelo	Bifonazol	15152702	22955	40	20150703
Caelo	Bifonazol	151527	23364	40	20150703*
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	20810	40	1312397
Euro OTC	Bifonazol	1401031-01	21631	60	20140220
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253	60	20151203*
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	20820	40	20120807
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	22941	40	20160419

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Bifonazol	182771	24365	40
Euro OTC	Bifonazol	1703041	23395	40
Euro OTC	Bifonazol	1806008	24161	40
Euro OTC	Bifonazol	1510001	22253SI†	60

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

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 157 Spektren von 68 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bifonazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bifonazol	13I09-N07	1
Caelo	Bifonazol	14k10-B01-312067	1
Caelo	Bifonazol	15152701	6
Caelo	Bifonazol	16J03-B08-331029	1
Caelo	Bifonazol	1703041-01	2
Caelo	Bifonazol	18009702	9
Caelo	Bifonazol	18009704	4
Caelo	Bifonazol	18277104	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Bifonazol	18277104	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Bifonazol	19287505	1
Caesar & Loretz GmbH	Bifonazol	19287505	2
Caesar & Loretz GmbH	Bifonazol	20003802002	1
Euro OTC	Bifonazol	1206027-01	2
Euro OTC	Bifonazol	1206027-02	1
Euro OTC	Bifonazol	13G10N02	1
Euro OTC	Bifonazol	1510001-02	6
Euro OTC	Bifonazol	16703-B08-333937	1
Euro OTC	Bifonazol	170304101	1
Euro OTC	Bifonazol	1703041-01	5
Euro OTC	Bifonazol	18041814	1
Euro OTC	Bifonazol	1806008-01	12
Euro OTC	Bifonazol	18065008-01	1
Euro Rho/Jenne	Bifonazol	1806008-011	1
Fagron	Bifonazol		2
Fagron	Bifonazol	11F20-N06	1
Fagron	Bifonazol	12D17-N02	3
Fagron	Bifonazol	12E29-N03	5
Fagron	Bifonazol	12G11-N09	2
Fagron	Bifonazol	13G10-N02	2
Fagron	Bifonazol	14C28-B03-292388	1
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-300541	6
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-306783	4
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-308349	2
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-312067	2
Fagron	Bifonazol	14K10-B01-316618	1
Fagron	Bifonazol	15/18-B04-320085	1
Fagron	Bifonazol	1518-B04-316619	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bifonazol	1607-B10-324380	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-321576	2
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324380	2
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-324381	1
Fagron	Bifonazol	16D07-B10-32480	1
Fagron	Bifonazol	16j03-b08-327046	2
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-327046	4
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-331029	2
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-333936	2
Fagron	Bifonazol	16J03-B08-333937	2
Fagron	Bifonazol	18A15-B05	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05_344514	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-344515	2
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-347176	2
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-350644	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-353060	2
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-357230	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-357781	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-358736	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B05-362358	1
Fagron	Bifonazol	18A15-B5-34716	1
Fagron	Bifonazol	19E06B01363093	1
Fagron	Bifonazol	19E06-B01-363093	6
Fagron	Bifonazol	19E06-B01-367109	2
Fagron	Bifonazol	19L04-F02-369242	7
Fagron	Bifonazol	20L03-F03-375885	5
Fagron	Bifonazol	A160002	1
Fagron	Bifonazol	A170003	1
Fagron	Bifonazol	A190005	1
Fargon	Bifonazol	14k10-b01-300541	1
Gehe	Bifonazol	13D12-N11	1
Gehe	Bifonazol	15152703	1
Noweda	Bifonazol	18A15-B05-344514	1
Sanacorp	Bifonazol	19287505	1

- 182 571 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 554 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	171	9	146 494
Typ C	0	152	5	182 571

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	95,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,8153 % (> 94,9045 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20810	20810	0,00	65,31
20820	23364	12,16	61,93
21631	20810	9,24	67,69
22253	22253	0,00	67,43
22906	22253	6,60	64,25
22907	23364	4,92	64,37
22941	23364	4,43	63,85
22955	23364	3,18	64,13
23364	23364	0,00	65,03

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Biotin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20414-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Biotin; Biotinum; D-Biotin

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Biotin	8	10	39

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Biotin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bacitracin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Biotin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Estradiolvalerat	130,08	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Biotin	16164313	22901	40	20160616
Caelo	Biotin	16164313	22902	40	20160216
Caelo	Biotin	163432	23029	40	20170119*
Caelo	Biotin	163432	23063	40	20170119*
Euro OTC	Biotin	1402028-01	21632	60	20140404
Euro OTC	Biotin	1508030	21904	60	20150925*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Biotin	1610003	22855	40	20161110*
Euro OTC	Biotin	2009044	25536	40	20210215*
Fagron	Biotin	13K29-N02	21221	40	20131204
Fagron	Biotin	17K20-B03-351524	24694	40	20180108

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 261 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 430 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Biotin	173152	23829	40
Caelo	Biotin	183009	24372	40
Caelo	Biotin	21003208	25850	50
Euro OTC	Biotin	1603017	22507	40
Euro OTC	Biotin	1708007	23728	40
Euro OTC	Biotin	1802022	23955	40
Euro OTC	Biotin	1903020	24612	40
Euro OTC	Biotin	1903019	24631	40
Euro OTC	Biotin	2005032	25420	40
Euro OTC	Biotin	2110003	25875	50
Euro OTC	Biotin	2110003	25875SI	10

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

- 146 244 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 83 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Biotin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Biotin	12A23-N03	1
Caelo	Biotin	1402028-01	2
Caelo	Biotin	1708007-01	2
EuRho	Biotin	1802022-01	1
Euro OTC	Biotin	10061709	1
Euro OTC	Biotin	1111039-02	1
Euro OTC	Biotin	1301026-01	3
Euro OTC	Biotin	1402028-01	2
Euro OTC	Biotin	1411047-01	3
Euro OTC	Biotin	1508030-01	2
Euro OTC	Biotin	1603017-01	1
Euro OTC	Biotin	161000301	1
Euro OTC	Biotin	1610003-01	6
Euro OTC	Biotin	170800701	1
Euro OTC	Biotin	1708007-01	8
Euro OTC	Biotin	180202201	6
Euro OTC	Biotin	1802022-01	4
Euro OTC	Biotin	1802022-02	2
Euro OTC	Biotin	1903019-01	3
Euro OTC	Biotin	190302001	1
Euro OTC	Biotin	1903020-01	1
Euro OTC	Biotin	2009044-01	5
Euro OTC	Biotin	2041517	1
Euro OTC	Biotin	24011801	1
Euro OTC	Biotin	2417Q-01100	1
Euro OTC	Biotin	28071506	1
Euro OTC	Biotin	2818Q-01100	1
Euro OTC	Biotin	3021501	1
Euro OTC	Biotin	5121812	1
Fagron	Biotin	12111302	1
Fagron	Biotin	12A23-N03	1
Fagron	Biotin	12C14-N01	1
Fagron	Biotin	13081203	1
Fagron	Biotin	13111202	1
Fagron	Biotin	13K29-N02	2
Fagron	Biotin	14d04-b07-292963	1
Fagron	Biotin	17k20-B03-351524	1
Fagron	Biotin	17K20-B03-351524	1
Fagron	Biotin	19E22-B01-363404	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Biotin	20110634	1
Fagron	Biotin	20K09-F02-375272	1
Fagron	Biotin	UE01704007	1
Fagron	Biotin	UE01807006	1
Gatt-Koller	Biotin	1634211	1
kögl	Biotin	17315206	1
KÖGL	Biotin	17315212	1
privat	Biotin	20171208-05-100	1

- 182 645 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 578 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	430	0	146 244
Typ C	0	83	0	182 645

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 92,7711 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21221	21904	13,73	162,24
21632	21904	6,46	165,48
21904	21904	0,00	167,52
22855	22855	0,00	168,83
22901	21904	4,39	168,96
22902	21904	4,95	169,47
23029	23029	0,00	170,83
23063	23063	0,00	170,04
24694	23029	11,53	171,38
25536	25536	0,00	169,77

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bismutgallat, basisches**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21252-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bismutgallat, basisches; Bismuthi subgallas; Bismutum subgallicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bismutgallat, basisches	6	4	206

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Schweres basisches Bismutnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	79,87	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Bismutgallat, ba…	13179105	21252	40	1412254
Caelo	Bismutgallat, ba…	13179105	21553	60	20130701
Caelo	Bismutgallat, ba…	170041	23359	40	20170214*
Caelo	Bismutgallat, ba…	17004102	23372	40	20170214
Caelo	Bismutgallat, ba…	20000903	25204	40	20200331*
Fagron	Bismutgallat, ba…	15B02-B04-309481	22597	40	20150226
Fagron	Bismutgallat, ba…	15J26-B02-317883	22598	40	20151102

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.

- 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	Bismutgallat, basisches	191063	24714	40
Caelo	Bismutgallat, basisches	21003110	25845	50
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	23570	40
Fagron	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-196432	25186	40

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 687 Spektren von 336 *Apo-Ident*-Kunden aus 220 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bismutgallat, basisches*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 206 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
5N Plus GmbH/Phoenix	Bismutgallat, basisches	2020000872	1
ahd/lamotte	Bismutgallat, basisches	13718_b13_292058	1
Alliance H.	Bismutgallat, basisches	15080602	1
Alliance Healthcare	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Alliance	Bismutgallat, basisches	12172402	1
Allianz Healthcare	Bismutgallat, basisches	15200911	1
Allianz Healthcare	Bismutgallat, basisches	17259517	1
Anzag	Bismutgallat, basisches	2012000059	2
apomix	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Bombastus	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	1
Caelo	Bismutgallat, basisches		1
Caelo	Bismutgallat, basisches	10135109	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	10D23-N05	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	11127101	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	11127104	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1127203	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12166901	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	1217240	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172401	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172402	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172409	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	12172412	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-n03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12c13-no3	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	12I13-N11	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179101	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179105	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13179111	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	14224103	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	14224105	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080602	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080603	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15080606	10
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200904	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200905	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200907	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200910	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200911	7
Caelo	Bismutgallat, basisches	15200913	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520910	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1520913	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304408	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02B04304413	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26_B02-321313	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320479	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	1603810	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038308	7
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038310	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	16038312	9
Caelo	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340556	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004102	10
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004106	10
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004107	4
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004109	7
Caelo	Bismutgallat, basisches	17004112	10
Caelo	Bismutgallat, basisches	1725909	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259503	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259505	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259509	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259510	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259513	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259517	7
Caelo	Bismutgallat, basisches	17259519	3
Caelo	Bismutgallat, basisches	17E16-B02-336992	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17-E16-B02-336992	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-341866	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	18040801	11
Caelo	Bismutgallat, basisches	18A29-B06	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	18A29-B346305	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	191063002	12
Caelo	Bismutgallat, basisches	191063004	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	191063005	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	191063006	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	19106301	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	19106302	6
Caelo	Bismutgallat, basisches	19B05-B09-191019	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	20004232001	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	20004232002	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	20004232004	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	2017002570	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	21000126001	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	23121410	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	2414E-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	26011903	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	5208I-01185	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	62183516	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	81297468	5
Caelo	Bismutgallat, basisches	8129768	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205701	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9205703	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	92057409	1
Caelo	Bismutgallat, basisches	9K26-N10	2
Caelo	Bismutgallat, basisches	B-150513-1	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Bismutgallat, basisches	17259505	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Bismutgallat, basisches	17259509	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Bismutgallat, basisches	191063006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Bismutgallat, basisches	19106301	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Bismutgallat, basisches	21000126001	2
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	16038312	2
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17004102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17259509	2
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17259510	2
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	17259513	3
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	191063002	3
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	191063006	3
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	19106301	1
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	20004232001	1
Caesar & Loretz GmbH	Bismutgallat, basisches	20004232004	1
Caesar/Ebert	Bismutgallat, basisches	17259509	1
Euro OTC	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	3
Fagro/Gehe	Bismutgallat, basisches	2018005145	1
Fagron	Bismutgallat, basisches		3
Fagron	Bismutgallat, basisches	10H31-N01	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	114101-0003	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	11F15-N03	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12B02-B04-304408	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12C13-N03	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	12E16-NO3	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	12K26-N01	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292057	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B-13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-292058	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13294098	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294098	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	13179111	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318-B13-292057	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318b13292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B1329409	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1318B13294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	13E21-N03	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13F10-N12	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13G10-N12	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-b13-292057	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292057	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-292058	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294098	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	13i18-b13-294108	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	13I18-B13-294108	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	13K08-N03	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13B07303639	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	14H13-B07-303639	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	15/26-B02-320473	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15/26-B02-321313	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15126-B02-321313	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-209481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02b04304408	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304408	9
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-304413	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	15b02-B04-309481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02B04309481	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-311878	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15C27-B02-311879	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bismutgallat, basisches	15H05-B07-311880	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	15I26-B02-325472	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B022	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	9
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-320473	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	15j26-b02-321313	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325472	9
Fagron	Bismutgallat, basisches	15J26-BO2-321313	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17B04	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-3355593	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17B04335597	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	10
Fagron	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340556	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-341866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	1726B01341866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17E16-B02	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	17E16-B02-336968	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17E16-B02-336992	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	17G06-B10-355772	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17i26-B01	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-340552	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-340556	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-341866	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	180307BB/2016006984	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	180808186	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-3460303	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346303	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29B06-346305	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	18A29-BO6-346305	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-352463	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-352486	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-353902	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-353916	6
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06B10355772	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	18G06-B10-355772	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	18K29-B06-346303	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	191022	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	19B05-B09-191019	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	19B05-B09-191022	8
Fagron	Bismutgallat, basisches	19K28-B02	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-196431	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-196432	11
Fagron	Bismutgallat, basisches	2010002685	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	20114b10202382	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012000059	3
Fagron	Bismutgallat, basisches	2012006724	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2013006220	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2014006082	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015000361	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015000866	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2015007568	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	2016006984	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	2017002570	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Bismutgallat, basisches	2017006945	4
Fagron	Bismutgallat, basisches	2018000237	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	2018005145	7
Fagron	Bismutgallat, basisches	2019001542	5
Fagron	Bismutgallat, basisches	20I14-B10	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	20I14-B10-202382	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	21F11-B99	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	21F11-B99-215304	2
Fagron	Bismutgallat, basisches	21G21-B03-213570	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	21G21-B03-215370	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	26-B01-340552	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	325472	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	411092-3-P	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	5121	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	B02-1964302	1
Fagron	Bismutgallat, basisches	B09-1910109	2
Fargon GmbH & Co.KG	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-321313	2
Fargon/ Noweda	Bismutgallat, basisches	15B02-B04-309481	1
Fargon/ Sanacorp	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-196432	1
Fargon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	1
Fargon	Bismutgallat, basisches	13/18-B13-294108	1
Fargron	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Fargron	Bismutgallat, basisches	16k17-b04-335597	1
Frago/Noweda	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335597	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	16K17-B04-335593	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-340552	1
Fragon/Sanacorp	Bismutgallat, basisches	18A-29-B06-346303	1
Fragon	Bismutgallat, basisches	19B05-B09-191022	1
Fragon	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-19643	1
Fragon	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-1964301	1
Fragon	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-196431	2
Fragon	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-196432	1
Gehe amax	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Gehe	Bismutgallat, basisches	12172401	1
Gehe	Bismutgallat, basisches	15080607	1
Gehe	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-317883	1
GEHE	Bismutgallat, basisches	17259509	1
Gehe	Bismutgallat, basisches	17E16-B02-336992	1
GEHE	Bismutgallat, basisches	18040801	1
GEHE	Bismutgallat, basisches	18A29-B06	2
Gehe	Bismutgallat, basisches	2015007568	1
Hedinger	Bismutgallat, basisches	16038310	1
Infectopharm	Bismutgallat, basisches	14224103	1
Kehr	Bismutgallat, basisches	17I26-B01-341866	1
Klenk	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
L12	Bismutgallat, basisches	16038308	1
Martinus Apotheke	Bismutgallat, basisches	keine	1
Noweda	Bismutgallat, basisches	17/26-B01-341866	1
Noweda	Bismutgallat, basisches	19K28-B02-196432	1
Noweda	Bismutgallat, basisches	20004232001	1
PHOENIX am 17.01.2014	Bismutgallat, basisches	2012006724	1
Phoenix, Jembke	Bismutgallat, basisches	10135101	1
Phoenix	Bismutgallat, basisches	1520913	1
Phoenix	Bismutgallat, basisches	191063002	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12-13-N11	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	12E16-N03	1
phönix	Bismutgallat, basisches	15J26-B02-325450	1
Phönix	Bismutgallat, basisches	17259505	2
Phönix	Bismutgallat, basisches	19K28-B02	1
Sanacorp 03.01.22 23,00EUR	Bismutgallat, basisches	220103BE	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp 28.06.2017 10,...	Bismutgallat, basisches	2015007568	1
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	12/13-N11	1
sanacorp	Bismutgallat, basisches	13/1818B13-292057	1
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	13D19-N02	1
Sanacorp	Bismutgallat, basisches	18A29-B06-346305	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	15200904	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	15J-26-B02-325450	1
Sidonia	Bismutgallat, basisches	17004107	3
siehe WE-Prüfprotokoll	Bismutgallat, basisches	4/09	1

- 182 041 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 402 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	684	3	182 041

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,5633 % (> 99,1266 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21252	21252	0,00	76,05
21553	21252	5,83	74,62
22597	25204	10,05	72,98
22598	25204	9,23	73,54
23359	23359	0,00	74,77
23372	21252	9,27	72,07
25204	25204	0,00	75,58

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Borsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20182-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Borsäure; Acidum boricum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Borsäure	6	4	43

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	114,81	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Borsäure	14133119	21804	60	20140509
Caelo	Borsäure	15425112	22964	40	20160104
Caelo	Borsäure	170613	23286	40	20170316*
Caelo	Borsäure	193010	25210	40	20200113*
Fagron	Borsäure	13I04-N06	21228	40	20130920
Fagron	Borsäure	15L09-B07-322988	23746	40	20151222

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.

- 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	Borsäure	15242903	22965	40
Caelo	Borsäure	191943	24741	40
Caelo	Borsäure	21001289	25698	50
Caelo	Borsäure	21000784	25701	50

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 73 Spektren von 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 48 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Borsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Borsäure	10227913	1
Caelo	Borsäure	11D13-N08	1
Caelo	Borsäure	12238901	1
Caelo	Borsäure	12260502	1
Caelo	Borsäure	14095202	1
Caelo	Borsäure	14133113	2
Caelo	Borsäure	14133119	1
Caelo	Borsäure	15095103	2
Caelo	Borsäure	15158901	1
Caelo	Borsäure	15158903	1
Caelo	Borsäure	15242906	1
Caelo	Borsäure	15242909	1
Caelo	Borsäure	15425101	5
Caelo	Borsäure	15425108	2
Caelo	Borsäure	15425112	2
Caelo	Borsäure	15425114	2
Caelo	Borsäure	15425118	3
Caelo	Borsäure	16291001	1
Caelo	Borsäure	17327901	3
Caelo	Borsäure	17327907	5
Caelo	Borsäure	17327912	2
Caelo	Borsäure	17327917	3
Caelo	Borsäure	193010003	1
Caelo	Borsäure	19301003	1
Caelo	Borsäure	20000508002	1
Caelo	Borsäure	20000508005	1
Caelo	Borsäure	200041/5001	1
Caelo	Borsäure	20004175001	1
Caelo	Borsäure	5425114	1
Caelo	Borsäure	80303AB	1
Caelo	Borsäure	9324021	1
Caelo	Borsäure	9324036	1
Caelo	Borsäure	9324043	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Borsäure	17327916	1
Caesar & Loretz GmbH	Borsäure	17327912	1
Caesar & Loretz GmbH	Borsäure	17327916	1
Caesar & Loretz GmbH	Borsäure	19194301	1
Caesar & Loretz GmbH	Borsäure	20000508002	1
E Plus	Borsäure	15425108	1
Fagron	Borsäure	11d13-n08	1
Fagron	Borsäure	11I26-n05	1
Fagron	Borsäure	12f01-n08	1
Fagron	Borsäure	12G04-N10	1
Fagron	Borsäure	13A21-N06	1
Fagron	Borsäure	13I04-N06	2
Fagron	Borsäure	14133101	1
Fagron	Borsäure	14B07-B02-295752	1
Fagron	Borsäure	9082012B	1
Gatt-Koller	Borsäure	1803542	1
Labor	Borsäure	159095	1
Nachprüfung	Borsäure		1
Sanacorp	Borsäure	1/AKD3	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 655 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 574 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	73	0	182 655

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 91,7808 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21228	25210	10,68	173,44
21804	25210	3,82	171,04
22964	23286	15,57	185,66
23286	23286	0,00	207,44
23746	25210	9,97	175,37
25210	25210	0,00	177,99

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Budesonid, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20569-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Budesonid, mikronisiert; Budesonidum micronisatum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Budesonid, mikronisiert	8	9	148

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Beclometasondipropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Triamcinolonacetonid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

- Submodell 07

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	78,06	–
⋮	⋮	⋮
Betamethasonvalerat	>50	20,70
Erythromycin	>50	34,26

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Budesonid, mikro…	11351704	20808	40	AR-15-FG-005286-01
Caelo	Budesonid, mikro…	161431	22627	40	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro…	161431	22627SI	25	20160606*
Caelo	Budesonid, mikro…	15344004	22649	40	20151116
Caelo	Budesonid, mikro…	15344004	22649SI	23	20151116
Euro OTC	Budesonid, mikro…	1311022-01	21620	60	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro…	1311022-01	21620SI	37	20140113
Euro OTC	Budesonid, mikro…	1604018	22537	40	20160509*
Euro OTC	Budesonid, mikro…	1604018	22537SI	23	20160509*
Euro OTC	Budesonid, mikro…	2010006	25475	40	20201202*
Fagron	Budesonid, mikro…	16J04-B01-326581	22841	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikro…	16J04-B01-326581	22888	40	20161026
Fagron	Budesonid, mikro…	16J04-B01-326581	22888SI	30	20161026
Fagron	Budesonid, mikro…	18C15-B03-355399	24699	40	20180409

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 518 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 183 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 749 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279	40

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381	24737	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20002391	25636	30
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1904004	24619	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	2003043	25251	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	2103025	25690	50
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	2203005	26088	40
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	22649SI†	7
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170788	23279SI	20
Caelo	Budesonid, mikronisiert	180749	24026SI	20
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381	24737SI	24
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20002391	25636SI	30
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022	23778SI	20
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1904004	24619SI	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	2003043	25251SI	40
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	2010006	25475SI†	39
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	2103025	25690SI	50
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	2203005	26088SI	40
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326581	22841SI†	24
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18C15-B03-355399	24699SI†	35

- 145 925 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 652 Spektren von 202 *Apo-Ident*-Kunden aus 156 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Budesonid, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 148 Chargen, 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	Budesonid, mikronisiert	19138101	1
Anzag	Budesonid, mikronisiert	19138102	2
Bombastus	Budesonid, mikronisiert	21100M1A0021321	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	10061705	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175014	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11175015	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351701	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351703	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351706	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351707	3

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	11351713	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295103	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295105	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295106	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295108	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295109	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295110	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	12295111	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1407116	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	140711707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071701	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071702	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071706	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071707	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071713	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071714	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071716	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	14071717	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1471707	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15044002	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173802	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173803	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173804	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173806	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173807	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173810	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15173811	8
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344002	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344003	7
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344004	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344005	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344006	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344008	8
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344009	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344010	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344012	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344013	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	15344014	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143101	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143102	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143103	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143105	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143106	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143107	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143108	10
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143110	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	16143112	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170078801	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	170078808	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078801	17
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078803	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078804	7
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078805	13
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078808	9
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17078809	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	1709022	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	17342902	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074901	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074902	10
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074903	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074905	11
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074907	9
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074908	11
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18074909	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	181720608	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172601	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172603	13
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172604	18
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172606	6
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172607	12
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172608	8
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172609	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172610	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172611	11
Caelo	Budesonid, mikronisiert	18172614	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381002	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	191381004	8
Caelo	Budesonid, mikronisiert	19138101	19
Caelo	Budesonid, mikronisiert	19138101P-200511-1	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	19138101P-200709-1	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	19138101P-200727-2	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	19138102	21
Caelo	Budesonid, mikronisiert	19138103	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20001092012	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092001	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092003	4
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092005	5
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092006	3
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092007	7
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092008	2
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092009	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092011	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092012	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	20004092013	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	21100M1	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	774865	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	B-240619-2	1
Caelo	Budesonid, mikronisiert	ChB14071717	1
Caeolo ,	Budesonid, mikronisiert	17078809	1
Caesar & Lorenz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172607	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Budesonid, mikronisiert	19138101	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Budesonid, mikronisiert	18172607	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Budesonid, mikronisiert	20004092001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Budesonid, mikronisiert	20004092003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge…	Budesonid, mikronisiert	191381002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Budesonid, mikronisiert	19138102	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Budesonid, mikronisiert	20004092003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Budesonid, mikronisiert	18172606	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Budesonid, mikronisiert	18172603	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	17078808	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	17342902	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18074905	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172603	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172604	2
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172606	3
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172608	6
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172610	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172611	3
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	18172614	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	1913810	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	191381002	5
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	191381005	2
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	19138101	5
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	19138102	9
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	19138103	6
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	20004092002	3
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	20004092003	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	20004092007	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	20004092008	1
Caesar & Loretz GmbH	Budesonid, mikronisiert	20004092011	1
Cealo / Otto Geilenkirc…	Budesonid, mikronisiert	19138101	1
Cealo/Gehe	Budesonid, mikronisiert	19138103	1
Cealo/Sanacorp	Budesonid, mikronisiert	20004092006	1
Cealo	Budesonid, mikronisiert	17078804	1
Ceolo/Spangro	Budesonid, mikronisiert	191381002	1
crystal pharma/gehe	Budesonid, mikronisiert	1305004-01	2
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1311022-01	5
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1604018-01	2
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022-01	2
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1709022-02	4
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	18172609	1
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	1904004-01	2
Euro OTC	Budesonid, mikronisiert	709022-02	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert		2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	12G23-N01	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13A07-N09	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	13H22-N03	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09_291366	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14A30-B09-291366	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-297926	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301971	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	14H15-B02-301972	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15344012	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27_B10	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B01-308321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15e27-b10-308321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308321	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15e27-b10-308322	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-308322	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-315704	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	16j04-b01-326583	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17a17-b01	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331248	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331448	4
Fagron	Budesonid, mikronisiert	17F28-B04-345016	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18074901	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18172601	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18C15-B03-350266	4
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18C15-B03-353058	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	18C15-B03-355399	3
Fagron	Budesonid, mikronisiert	19/27-F02-366343	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	19F06-B06	2
Fagron	Budesonid, mikronisiert	19f06-B06-363444	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	19F06-B06-363447	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	19F-06-B06-363447	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	20/17-F07	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	20I17-F07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Budesonid, mikronisiert	20117-F07-374500	1
Fagron	Budesonid, mikronisiert	C2280092	1
Fargon/Kehr	Budesonid, mikronisiert	16J04-B01-326583	1
Farmabios/Noweda	Budesonid, mikronisiert	21100M1B0031821	2
Farmabios/Phoenix	Budesonid, mikronisiert	21100M1B0021821	1
Gehe	Budesonid, mikronisiert	14071714	1
Gehe	Budesonid, mikronisiert	16143103	1
Gehe	Budesonid, mikronisiert	16143107	1
Gehe	Budesonid, mikronisiert	17078801	1
GEHE	Budesonid, mikronisiert	18074901	1
Gehe	Budesonid, mikronisiert	18074902	3
GEHE	Budesonid, mikronisiert	18172601	2
Gehe	Budesonid, mikronisiert	18172604	1
Geibo/ Fargron	Budesonid, mikronisiert	15E27-B10-315704	1
Geibo/ Fargron	Budesonid, mikronisiert	17A17-b01-331448	1
L10	Budesonid, mikronisiert	15344012	1
Noweda/Caesar & Loretz ...	Budesonid, mikronisiert	19138101	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	1604018-01	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	16143108	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	16143110	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	17078803	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	18074903	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	18172608	1
Noweda	Budesonid, mikronisiert	191381004	1
Phoenix	Budesonid, mikronisiert	14071702	3
Phoenix	Budesonid, mikronisiert	15344013	1
phoenix	Budesonid, mikronisiert	19138103	1
Phönix	Budesonid, mikronisiert	18074907	1
Phönix	Budesonid, mikronisiert	18172607	1
Phönix	Budesonid, mikronisiert	191381004	1
Sanacorp /Fargron	Budesonid, mikronisiert	17A17-B01-331448	1
Sanacorp,	Budesonid, mikronisiert	16143103	1
sanacorp	Budesonid, mikronisiert	14071701	1
Sanacorp	Budesonid, mikronisiert	17078801	1
Sanacorp	Budesonid, mikronisiert	17078805	1
Sanacorp	Budesonid, mikronisiert	18074902	1
Sanacorp	Budesonid, mikronisiert	18074907	1
sanacorp	Budesonid, mikronisiert	191381004	1
VDl 23.10.14 19,50 euro	Budesonid, mikronisiert	14071707	1

- 182 076 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 468 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	518	0	133 183
Typ B	0	749	0	145 925
Typ C	0	614	38	182 076

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8417 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1989 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	94,1718 % (> 93,7117 %)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20808	20808	0,00	136,63
21620	20808	5,08	128,63
22537	22537	0,00	114,06
22627	22627	0,00	119,15
22649	22537	7,79	116,57
22841	22627	4,47	119,53
22888	22627	8,06	119,92
24699	25475	8,10	118,05
25475	25475	0,00	122,08

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Butylhydroxytoluol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21307-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Butylhydroxytoluol; Butylhydroxytoluenum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Butylhydroxytoluol	5	3	70

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	124,73	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	21307	40	20131105
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	21355	40	AR-15-FG-007846-02
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	21911	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22281	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	22350	60	20150529
Caelo	Butylhydroxytoluol	190749	24554	40	20190405*
Caelo	Butylhydroxytoluol	20000734	25552	40	20200324*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.

- 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	Butylhydroxytoluol	163163	23356	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	180291	24019	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	21004127	25999	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	21004127	25999SI	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 630 Spektren von 429 *Apo-Ident*-Kunden aus 73 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylhydroxytoluol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 70 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Butylhydroxytoluol	16316304	1
AHD	Butylhydroxytoluol	18029102	1
Allianz Healthcare	Butylhydroxytoluol	19074902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Apo Ident/ Noweda	Butylhydroxytoluol	18029104	1
Bombastus	Butylhydroxytoluol	13354604	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	11(18029107)	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	11131006	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158201	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	12158204	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	12207005	3
Caelo	Butylhydroxytoluol	1220705	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	122080206	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280201	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280203	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	12280206	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	123823	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382302	5
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382304	7
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382307	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382309	8
Caelo	Butylhydroxytoluol	12382312	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354602	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354604	8
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354609	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	13354611	4
Caelo	Butylhydroxytoluol	1400501	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1426801	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	143004502	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300501	10
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300502	8
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300503	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300505	6
Caelo	Butylhydroxytoluol	14300506	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	15094501	11
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172101	11
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172103	21
Caelo	Butylhydroxytoluol	15172105	12
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426801	13
Caelo	Butylhydroxytoluol	1542680118029105	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	15426807	17
Caelo	Butylhydroxytoluol	1631301	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	1631601	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316301	20
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316304	19
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316304-20180619Ma5	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316305	14
Caelo	Butylhydroxytoluol	163163055402	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	16316307	28
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029102	20
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029104	8
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029105	40
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029107	22
Caelo	Butylhydroxytoluol	18029108	13
Caelo	Butylhydroxytoluol	1802915	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	18048701	20
Caelo	Butylhydroxytoluol	18229102	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	190749001	31
Caelo	Butylhydroxytoluol	19074901	16
Caelo	Butylhydroxytoluol	19074902	25
Caelo	Butylhydroxytoluol	20000734001	20
Caelo	Butylhydroxytoluol	2000734001	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	20161112-1	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	21000037001	18

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Butylhydroxytoluol	21000037004	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	2100037001	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	21004127001	2
Caelo	Butylhydroxytoluol	2113U02851	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	2170717	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	231115BHT	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	2749	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	5426807	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	7031403	1
Caelo	Butylhydroxytoluol	716M-02851	1
Caesar & Loretz /Gehe	Butylhydroxytoluol	19074902	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Butylhydroxytoluol	18029105	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Butylhydroxytoluol	18029107	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Butylhydroxytoluol	19074902	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Butylhydroxytoluol	21000037004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Butylhydroxytoluol	19074902	2
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Butylhydroxytoluol	19074902	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Butylhydroxytoluol	21000037001	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Butylhydroxytoluol	19074902	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Butylhydroxytoluol	21000037001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Butylhydroxytoluol	18029107	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Butylhydroxytoluol	21000037001	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029102	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029105	4
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029107	3
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	18029108	3
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	190749001	6
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	19074901	7
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	19074902	8
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	20000734001	7
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	21000037001	3
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	21000037004	1
Caesar & Loretz GmbH	Butylhydroxytoluol	21004127001	1
Caesar & Loretz Hilden	Butylhydroxytoluol	18029105	1
Caesar & Loretz/Noweda	Butylhydroxytoluol	21000037001	1
Caesar & Loretz	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Caesar & Loretz	Butylhydroxytoluol	16316307	1
Cealo / Otto Geilenkirc...	Butylhydroxytoluol	18029108	1
Celo	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Euro OTC	Butylhydroxytoluol	15172105	1
Euro OTC	Butylhydroxytoluol	15426807	1
Euro OTC	Butylhydroxytoluol	18029107	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	11308701	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Fagron	Butylhydroxytoluol	16316304	1
Fiebig	Butylhydroxytoluol	15426807	1
Fiebig	Butylhydroxytoluol	18029105	1
Gehe	Butylhydroxytoluol	15426807	1
Gehe	Butylhydroxytoluol	18029105	3
GEHE	Butylhydroxytoluol	18029105	1
Gehe	Butylhydroxytoluol	18029107	1
Gehe	Butylhydroxytoluol	19074901	1
Gehe	Butylhydroxytoluol	20000734001	1
L12	Butylhydroxytoluol	15426807	1
L12	Butylhydroxytoluol	16316307	1
Nachprüfung	Butylhydroxytoluol	123456	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	12158201	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	12382304	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	15426807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Noweda	Butylhydroxytoluol	18029105	2
Phoenix	Butylhydroxytoluol	12382305	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	13354609	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	15426801	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	16316301	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	20000734001	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	21000037001	1
Phoenix	Butylhydroxytoluol	3111201	1
PHÖNIX	Butylhydroxytoluol	16316304	1
Phönix	Butylhydroxytoluol	16316307	1
Phönix	Butylhydroxytoluol	18029102	1
Phönix	Butylhydroxytoluol	19074901	1
PHÖNIX	Butylhydroxytoluol	20000734001	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	13354609	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	14300505	1
sanacorp	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	15172103	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	16316305	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	18029105	1
Sanacorp	Butylhydroxytoluol	2100037004	1
SanacorpWE:04.01.18 E...	Butylhydroxytoluol	16316304	1

- 182 098 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 550 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	626	4	182 098

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3651 % (> 98,8889 %)

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.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21307	21355	7,86	232,05
21355	21355	0,00	237,37
21911	21355	9,28	236,46
22281	21355	6,10	241,20
22350	21355	7,07	236,83
24554	24554	0,00	249,42
25552	25552	0,00	240,42

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Butylscopolaminiumbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20766-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Butylscopolaminiumbromid; Hyoscini butylbromidum; Scopolamini butylbromidum

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Butylscopolaminiumbromid	4	4	1

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ipratropiumbromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Scopolaminhydrobromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Thalidomid	110,37	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Butylscopolamini…	12K01-N07	20766	40	1406057
Fagron	Butylscopolamini…	12K01-N07	20897	40	20121102
Fagron	Butylscopolamini…	13K22-N03	21049	40	20131126
Fagron	Butylscopolamini…	15I09-B04-312245	21954	60	20150921
Fagron	Butylscopolamini…	18A03-B01-352889	24576	40	20180122

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

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

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*.

- 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
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	15I09-B04-316806	22344	60
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	22903	40
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	20C24-F01-369374	25482	40
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	21B12-F02-377294	25911	40
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	22937	40
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	21B12-F02-377294	25911SI	10

- 146 444 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Butylscopolaminiumbromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	16I20-B08-326942	12
Fagron	Butylscopolaminiumbromid	18A03-B01-352889	2

- 182 714 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	230	0	146 444
Typ C	0	14	0	182 714

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20766	20766	0,00	251,10
20897	20766	44,14	249,26
21049	20766	9,24	249,39
21954	20766	8,83	250,22
24576	20766	20,31	250,50

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumascorbat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20393-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumascorbat; Calcii ascorbas; Calcii ascorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumascorbat	9	12	11

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumpantothenat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	107,87	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Calciumascorbat	13105624	21313	40	20130620

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumascorbat	163111	23060	40	20161207*
Caelo	Calciumascorbat	16311101	23518	40	20161207
Caelo	Calciumascorbat	20003812	25625	40	20201211*
Euro OTC	Calciumascorbat	1612003	22916	40	20170110*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	23609	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004	23611	40	20170914*
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	23884	40	20180115*
Euro OTC	Calciumascorbat	2201040	26093	40	20220211*
Euro OTC	Calciumascorbat	2201040	26093SI	20	20220211*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 321 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 490 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.

- 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	Calciumascorbat	183226	24373	40
Caelo	Calciumascorbat	19000538	25223	40
Caelo	Calciumascorbat	22000185	26014	30
Euro OTC	Calciumascorbat	1607033-01	22812	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1807032	24194	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1901003	24470	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Calciumascorbat	1904010	24626	40
Euro OTC	Calciumascorbat	1910003	24979	40
Euro OTC	Calciumascorbat	2003025	25149	40
Euro OTC	Calciumascorbat	2007012	25336	40
Euro OTC	Calciumascorbat	2101005	25538	40
Euro OTC	Calciumascorbat	2105006	25768	50
Caelo	Calciumascorbat	22000185	26014SI	10

- 146 184 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Arktis	Calciumascorbat	7339/4617	1
Arktis	Calciumascorbat	733P/1518	1
Burton Feingold	Calciumascorbat	L008415	1
Caelo	Calciumascorbat	13105608	1
Caelo	Calciumascorbat	14340907	1
Caelo	Calciumascorbat	15324702	1
Caelo	Calciumascorbat	15324708	2
Caelo	Calciumascorbat	16311101	1
Caelo	Calciumascorbat	16311105	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709004-01	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1709005	1
Euro OTC	Calciumascorbat	1801010	1
Farmalabor / Farmalabor	Calciumascorbat	P1104931-000A	1
Gatt-Koller	Calciumascorbat	1900123	1

- 182 713 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 607 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumascorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	490	0	146 184
Typ C	0	15	0	182 713

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumascorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7755 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21313	23060	9,79	178,75
22916	22916	0,00	178,79
23060	23060	0,00	176,94
23518	25625	4,00	176,18
23609	23609	0,00	181,47
23611	23611	0,00	181,59
23884	23884	0,00	173,12
25625	25625	0,00	176,90
26093	26093	0,00	183,82

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumcitrat-Tetrahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20013-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumcitrat-Tetrahydrat; Calcii citras tetrahydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumcitrat-Tetrahydrat	6	9	114

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	71,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumcitrat-Te…	13391203	21320	40	20131205
Caelo	Calciumcitrat-Te…	13391203	21486	40	20131205
Caelo	Calciumcitrat-Te…	171768	23651	40	20170713*
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1305018-01	21249	40	20130528
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1509039	21931	60	20151013*
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1509039-01	22255	60	20151013
Euro OTC	Calciumcitrat-Te…	1701001	22995	40	20170124*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 390 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	181608	24230	40
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	20002273	25287	40
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	21004151	26124	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001	22681	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025	23606	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031	24077	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1901002	24514	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1912013	25075	40
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2105004	25769	50
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	21004151	26124SI	20

- 146 284 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 273 Spektren von 121 *Apo-Ident*-Kunden aus 120 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 114 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Calciumcitrat-Tetrahydrat	KNC0740J15	1
Alliance Health 23.10.2...	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat		2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11061402	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168806	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1119E-01209	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349301	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349304	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349309	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349313	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349318	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349320	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	11349325	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168806	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1168813	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310402	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310403	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310406	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310407	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310411	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310413	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310417	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310418	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391203	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	133912042x	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13391205	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133303	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133310	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177701	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177702	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177703	7
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375702	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375703	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375707	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375712	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15375713	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1600565	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16021502	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056501	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056504	4
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056505	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056510	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025-01	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1716803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1716808	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176803	6
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176805	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176806	5
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176808	7
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176812	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176816	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176818	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160802	3
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160803	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160805	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160811	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160813	2
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19010002-01	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	19061315	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	20002273004	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2016Q-01209	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2114M1209	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3512U-01209	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	71356168	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92192429	1
Caelo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	92457399	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160802	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160804	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160812	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160813	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumcitrat-Tetrahydrat	20002273009	1
Caesar & Loretz	Calciumcitrat-Tetrahydrat	16056509	1
Cealo	Calciumcitrat-Tetrahydrat	12310401	1
Dr.Lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3042527	1
EuRho/Jenne	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
EuRho	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-02	1
euro ct	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1912013-01	5
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1009030-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1058904	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1207006-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13031204	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1402003-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	140801701	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1408017-01	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502012-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1502021-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-02	6
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	15177704	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-02	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1701001-02	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025-02	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1707025-41	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1710007-01	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031-01	3
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1803031-02	7
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	190100201	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1901002-01	6
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1901002-02	4
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1912013-01	9
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1912013-02	5
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1912013-13	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2105004-01	2
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	2817U-01209	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3006222	1
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3037086	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3842527	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13d16-n06	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	13D16-N06	1
Fagron	Calciumcitrat-Tetrahydrat	150903901	1
Gatt-Koller	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1802139	3
Gehe Kassel	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133307	1
Gehe	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160806	1
Krieger	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176808	1
L12	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1606001-03	1
lohmann	Calciumcitrat-Tetrahydrat	3045397	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1509039-01	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176803	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	17176808	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160804	1
Noweda	Calciumcitrat-Tetrahydrat	18160813	1
Phönix	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1305018-01	1
Sanacorp WE: 12.08.17 …	Calciumcitrat-Tetrahydrat	711105	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	1211007-01	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	14133310	1
Sanacorp	Calciumcitrat-Tetrahydrat	20002273002	1

- 182 455 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 503 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumcitrat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	390	0	146 284
Typ C	0	271	2	182 455

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumcitrat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,2674 % (> 98,1685 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21249	22995	6,14	100,02
21320	22995	7,53	103,65
21486	22995	7,18	104,30
21931	21931	0,00	94,99
22255	21931	4,66	95,92
22995	22995	0,00	99,46
23651	23651	0,00	100,50

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumgluconat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20871-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumgluconat; Calcii gluconas; Calcii gluconicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumgluconat	6	6	69

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumglycerophosphat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumpantothenat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Eisen(II)-gluconat-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Zinkgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	100,49	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Calciumgluconat	12236502	20871	40	1401575

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumgluconat	12335829	21312	40	20121121
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	21283	40	AR-15-FG-008127-01
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	21821	60	20140818
Euro OTC	Calciumgluconat	1911017	25086	40	20200123*
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007	25106	40	20200203*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 290 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumgluconat	154356	23360	40
Caelo	Calciumgluconat	181010	24017	40
Caelo	Calciumgluconat	190240	24566	40
Caelo	Calciumgluconat	20004137011	25986	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034	22699	40
Euro OTC	Calciumgluconat	1905015	24791	40
Caelo	Calciumgluconat	20004137011	25986SI	10
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007	23873	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 384 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 208 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 71 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 69 Chargen, 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	Calciumgluconat	1905015-02	1
Berkel AHK	Calciumgluconat	14085407	2
Caelo	Calciumgluconat	1000041-01	1
Caelo	Calciumgluconat	12335810	1
Caelo	Calciumgluconat	12335813	1
Caelo	Calciumgluconat	1407041-01	1
Caelo	Calciumgluconat	140704102	1
Caelo	Calciumgluconat	1407041-02	3
Caelo	Calciumgluconat	14085405	1
Caelo	Calciumgluconat	14230706	1
Caelo	Calciumgluconat	15126301	1
Caelo	Calciumgluconat	15324806	1
Caelo	Calciumgluconat	15324807	1
Caelo	Calciumgluconat	15435601	2
Caelo	Calciumgluconat	15435607	2
Caelo	Calciumgluconat	15435610	1
Caelo	Calciumgluconat	15435611	1
Caelo	Calciumgluconat	15435613	1
Caelo	Calciumgluconat	15435619	2
Caelo	Calciumgluconat	15435620	2
Caelo	Calciumgluconat	15435622	2
Caelo	Calciumgluconat	1543601	1
Caelo	Calciumgluconat	1606034	1
Caelo	Calciumgluconat	1606034-01	1
Caelo	Calciumgluconat	16603401	1
Caelo	Calciumgluconat	1712007_02	1
Caelo	Calciumgluconat	1712007-02	1
Caelo	Calciumgluconat	18101003	2
Caelo	Calciumgluconat	18101004	3
Caelo	Calciumgluconat	18101006	1
Caelo	Calciumgluconat	18101010	2
Caelo	Calciumgluconat	18106202	2
Caelo	Calciumgluconat	1900240002	1
Caelo	Calciumgluconat	190240001	1
Caelo	Calciumgluconat	190240002	10
Caelo	Calciumgluconat	19024006	4
Caelo	Calciumgluconat	19024009	2
Caelo	Calciumgluconat	190240096	1
Caelo	Calciumgluconat	1905015-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumgluconat	190772007	1
Caelo	Calciumgluconat	19240002	1
Caelo	Calciumgluconat	20004137002	2
Caelo	Calciumgluconat	20004137004	1
Caelo	Calciumgluconat	4(18101004)	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumgluconat	19024006	2
Caesar & Loretz GmbH	Calciumgluconat	19024009	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumgluconat	20004137002	1
Caleo/ Noweda	Calciumgluconat	18101004	2
Eurho/Sns	Calciumgluconat	1209006-01	1
EuRho	Calciumgluconat	12090006-01	1
EuRho	Calciumgluconat	1209006-01	2
EuRho	Calciumgluconat	1304012-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1105027-02	3
Euro OTC	Calciumgluconat	115027-01	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1209006-01	8
Euro OTC	Calciumgluconat	1210001287	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-01	6
Euro OTC	Calciumgluconat	130401202	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1304012-02	2
Euro OTC	Calciumgluconat	140704101	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-01	6
Euro OTC	Calciumgluconat	140704102	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1407041-02	7
Euro OTC	Calciumgluconat	1602001644	3
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-01	19
Euro OTC	Calciumgluconat	1606034-02	10
Euro OTC	Calciumgluconat	1702000290	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-01	9
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-02	10
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-03	1
Euro OTC	Calciumgluconat	1712007-04	3
Euro OTC	Calciumgluconat	1905015-01	11
Euro OTC	Calciumgluconat	20270912-1	1
Euro OTC	Calciumgluconat	513-Q1211	1
Euro/Gehe	Calciumgluconat	1304012-01	1
Fagron	Calciumgluconat	10G22-N12	1
Fagron	Calciumgluconat	12D17-N01	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04	1
Fagron	Calciumgluconat	14D11-B04-294136	2
Fagron	Calciumgluconat	15D13-B98-307445	1
Fagron	Calciumgluconat	17E30-B02-343011	1
Finze	Calciumgluconat	917857359	1
Gatt-Koller / Phoenix	Calciumgluconat	550/03141214	1
Gehe/EuRo	Calciumgluconat	1712007-01	1
GEHE	Calciumgluconat	15435619	1
L12	Calciumgluconat	15435627	1
Noweda	Calciumgluconat	15435627	1
Pharmachem	Calciumgluconat	18101003	1
Phönix/Euro	Calciumgluconat	1606034-01	1
Phönix	Calciumgluconat	1606034-01	1
sanacorp	Calciumgluconat	1407041-01	1
Sidonia	Calciumgluconat	18101004	1

- 182 520 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 551 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumgluconat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	290	0	146 384
Typ C	0	208	0	182 520

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumgluconat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 97,1154 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20871	20871	0,00	147,26
21283	21283	0,00	140,20
21312	20871	11,09	148,05
21821	25106	6,57	139,10
25086	25086	0,00	151,74
25106	25106	0,00	141,82

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumglycerophosphat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20352-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumglycerophosphat; Calcii glycerinophosphoricum; Calcii glycerophosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumglycerophosphat	7	3	61

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumcarbonat, leicht	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumdihydrogenphosphat	Validierung mit Typ B-Spektren
Kaliummonohydrogenphosphat	Validierung mit Typ B-Spektren
Tricalciumphosphat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	45,55	–
Polymyxin-B-sulfat	78,93	18,29
⋮	⋮	⋮
Selenhefe	>50	20,80
Amphotericin B	>50	22,14
Colistinsulfat	>50	23,20
Bacitracin	>50	32,23
Natriumhyaluronat	>50	35,46
Calciumpantothenat	>50	35,92
Riboflavin	>50	46,02
SyrSpend® SF Alka	>50	57,25
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / …	>50	62,47
Reisstärke	>50	66,95
Cyanocobalamin	>50	67,14
Nystatin	>50	71,78
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	74,86

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tosylchloramid-Natrium	>50	79,98
Gelatine, weiß	>50	80,43
Scopolaminhydrobromid	>50	86,40
Estradiol-Hemihydrat	>50	87,29
Triamcinolon, mikronisiert	>50	90,49
Methylcobalamin	>50	92,67
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	94,58
Maisstärke	>50	101,75
SyrSpend® SF pH4	>50	109,11
Oxalsäure	>50	116,41
Estriol	>50	131,34
Kartoffelstärke	>50	137,14
Weizenstärke	>50	138,30
Fructose	>50	157,89

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumglyceroph…	13007912	21311	40	20130124
Caelo	Calciumglyceroph…	14341007	21969	60	AR-16-FG-005932-01
Caelo	Calciumglyceroph…	191007	24538	40	20190502*
Caelo	Calciumglyceroph…	20000551	25228	40	20200708*
Caelo	Calciumglyceroph…	21000588	25634	40	20210217*
Fagron	Calciumglyceroph…	13I17-N04	21234	40	20131016
Fagron	Calciumglyceroph…	15B03-B03-305050	21978	60	1706313

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 133 381 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Calciumglycerophosphat*.
- 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	Calciumglycerophosphat	12012411	20679	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012417	20771	40
Caelo	Calciumglycerophosphat	162310	23361	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 169 Spektren von 106 *Apo-Ident*-Kunden aus 64 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 61 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012406	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	12012413	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007902	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007908	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007912	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	13007914	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	13A18-N02	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	13A18-No2	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341007	5
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341009	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341010	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341013	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14341015	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	14347101	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03B03305050	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	162310	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231001	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231004	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231005	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231006	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231007	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231008	2
Caelo	Calciumglycerophosphat	16231010	5
Caelo	Calciumglycerophosphat	17250703	5
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359101	13
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359101P-180122-1	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359106	7
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359107	9
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359107P-181218-2	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359110	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	17359111	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	180918A	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	190762007	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	191007001	3
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100701	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100702	4
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100703	15
Caelo	Calciumglycerophosphat	19100707	5
Caelo	Calciumglycerophosphat	20000551002	1
Caelo	Calciumglycerophosphat	20000551003	4
Caelo	Calciumglycerophosphat	20004507005	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumglycerophosphat	191007001	2
Caesar & Loretz GmbH	Calciumglycerophosphat	19100707	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumglycerophosphat	20004507004	1
Cealo/Sanacorp	Calciumglycerophosphat	17359101	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	11G19-N05	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1216000005	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	12I18-N06	3
Fagron	Calciumglycerophosphat	1314000019	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	1317-N04	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18N02	2
Fagron	Calciumglycerophosphat	13A18-N02	5
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10B02	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-291642	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	14B10-B02-296841	4
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03B03	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	15B03-B03-305050	3
Fagron	Calciumglycerophosphat	17J17-B07-3583	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	19J10-F06-366452	3
Fagron	Calciumglycerophosphat	2417Q-01212	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	3115A-01212	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	5212M-01212	1
Fagron	Calciumglycerophosphat	700338-0002	1
Gatt-Koller/Kwizda	Calciumglycerophosphat	4007/09123812	1
Gehe	Calciumglycerophosphat	16231006	1
Gehe	Calciumglycerophosphat	17359108	1
Gehe	Calciumglycerophosphat	19100701	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Calciumglycerophosphat	19100703	1
Phönix	Calciumglycerophosphat	20004507004	1
Sanacorp	Calciumglycerophosphat	16231008	1
Sanacorp	Calciumglycerophosphat	17359102	1
Sanacorp	Calciumglycerophosphat	20000551002	1
Sidonia	Calciumglycerophosphat	17250703	1

- 182 559 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 558 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumglycerophosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	169	0	182 559

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumglycerophosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 96,4497 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21234	21969	14,83	52,18
21311	21969	9,57	50,95
21969	21969	0,00	52,24
21978	21978	0,00	48,32
24538	24538	0,00	48,18
25228	25228	0,00	44,29
25634	25634	0,00	46,26

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumlactat-Pentahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20745-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumlactat-Pentahydrat; Calcii lactas pentahydricus; Calcii lacticum pentahydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumlactat-Pentahydrat	6	3	42

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumchlorid-Dihydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Calciumpantothenat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumsulfat-Dihydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Ethacridinlactat-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Magnesiumsulfat-Heptahydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Natriumacetat-Trihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcarbonat-Decahydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Natriumsulfat-Decahydrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Riboflavinphosphat-Natrium	65,82	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumlactat-Pe…	15101401	21909	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe…	15101405	22263	60	20150407
Caelo	Calciumlactat-Pe…	161313	22445	60	20160513*
Caelo	Calciumlactat-Pe…	20000512	25225	40	20200320*
Fagron	Calciumlactat-Pe…	12E10-N03	20745	40	20120704
Fagron	Calciumlactat-Pe…	12I12-N06	21232	40	AR-15-FG-007939-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	171377	23642	40
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	180734	24035	40
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05-323830	23566	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 71 Spektren von 34 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369606	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369610	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369614	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	11369618	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	12E10-N03	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080802	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	13080805	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01B05300502	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101409	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15101412	3
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	15227804	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131302	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131307	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16131312	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333106	4
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333111	4
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	16333113	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17137707	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17355503	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	17J18-B01-350892	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	18073406	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	18073413	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	18073415	2
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	19042208	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	20000512004	1
Caelo	Calciumlactat-Pentahydrat	20003749002	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumlactat-Pentahydrat	19042203	2
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12/12-N06	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12C15-N02	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N01	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	12I12-N06	2
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18B04	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	13L18-B04-295541	3
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05-334588	2
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	17J18-B01-343387	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	17J18-B01-347174	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	1806000537	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	1901001645	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	19B26-B05	1
Fagron	Calciumlactat-Pentahydrat	21B23-B02-210092	1
Phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	14H01-B05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Calciumlactat-Pentahydrat	15101411	1
Shop	Calciumlactat-Pentahydrat	1111001829	1

- 182 657 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 577 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumlactat-Pentahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	71	0	182 657

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumlactat-Pentahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 91,5493 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20745	22445	7,59	140,39
21232	21232	0,00	137,52

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21909	22445	8,25	142,09
22263	22445	6,54	139,98
22445	22445	0,00	142,77
25225	25225	0,00	130,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Calciumpantothenat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20395-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Calciumpantothenat; Calcii panthothenas; Calcii panthothenicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Calciumpantothenat	11	7	64

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumcarbonat, leicht	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Calciumlactat-Pentahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumcarbonat	Validierung mit Typ B-Spektren
Kaliumpermanganat	Validierung mit Typ B-Spektren
Tricalciumphosphat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Polymyxin-B-sulfat	33,18	13,48
Colistinsulfat	53,39	16,37
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	59,48	15,08
Methylcobalamin	>50	32,07
Amphotericin B	>50	39,61
Cyanocobalamin	>50	52,42
Gelatine, weiß	>50	57,12
Riboflavin	>50	61,54
Triamcinolon, mikronisiert	>50	69,77
Nystatin	>50	73,32
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	75,22
Estradiol-Hemihydrat	>50	82,42
Selenhefe	>50	86,54

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumglycerophosphat	>50	95,74
Estriol	>50	110,50
Scopolaminhydrobromid	>50	128,08
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	131,56
Natriumhyaluronat	>50	134,68
SyrSpend® SF Alka	>50	162,32
Tosylchloramid-Natrium	>50	163,47
Reisstärke	>50	196,02
Oxalsäure	>50	255,78
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	272,34
Maisstärke	>50	297,73
SyrSpend® SF pH4	>50	320,46
Fructose	>50	413,36
Weizenstärke	>50	428,05
Kartoffelstärke	>50	431,12

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Calciumpantothenat	14208012	21765	60	20140722
Caelo	Calciumpantothenat	173352	24045	40	20180202*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	21243	40	20130617
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024	21901	60	20151005*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042	22551	40	20160429*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023	22691	40	20160809*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1702018	23153	40	20170330*
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003	23890	40	20171123*
Euro OTC	Calciumpantothenat	2008019	25296	40	20200921*
Euro OTC	Calciumpantothenat	2101037	25592	40	20210304*
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	21233	40	20130916

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 133 221 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	162516	23363	40
Caelo	Calciumpantothenat	15344217	23717	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	1803014	24081	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	1809014	24312	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	1902032	24479	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	2003007	25241	40
Euro OTC	Calciumpantothenat	2111014	25873	50
Euro OTC	Calciumpantothenat	2111014	25873SI	10

- 146 374 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 134 Spektren von 68 *Apo-Ident*-Kunden aus 68 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 64 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Calciumpantothenat	15344221	1
Anzag/Anzag 26.07.18	Calciumpantothenat	1803017-01	1
Caelo	Calciumpantothenat		1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumpantothenat	1013Q-03022	1
Caelo	Calciumpantothenat	11105731	1
Caelo	Calciumpantothenat	12236622	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340808	3
Caelo	Calciumpantothenat	12340809	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340819	2
Caelo	Calciumpantothenat	12340832	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340846	1
Caelo	Calciumpantothenat	12340859	1
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1410011-02	1
Caelo	Calciumpantothenat	14208004	1
Caelo	Calciumpantothenat	1509024-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	15344207	1
Caelo	Calciumpantothenat	15344214	1
Caelo	Calciumpantothenat	1603042-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	1607023-01	2
Caelo	Calciumpantothenat	16251608	2
Caelo	Calciumpantothenat	1711003-01	1
Caelo	Calciumpantothenat	17335208	5
Caelo	Calciumpantothenat	17335209	1
Caelo	Calciumpantothenat	18174608	1
Caelo	Calciumpantothenat	19057402	1
Caelo	Calciumpantothenat	19067402	2
Caelo	Calciumpantothenat	19067404	1
Caelo	Calciumpantothenat	19067405	2
Caelo	Calciumpantothenat	190751002	3
Caelo	Calciumpantothenat	192718003	3
Caelo	Calciumpantothenat	192718004	1
Caelo	Calciumpantothenat	20004234001	1
Caelo	Calciumpantothenat	27111303	1
Caelo	Calciumpantothenat	8041407	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Calciumpantothenat	19067404	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Calciumpantothenat	190751002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Calciumpantothenat	192718004	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumpantothenat	17335209	2
Caesar & Loretz GmbH	Calciumpantothenat	190751002	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumpantothenat	192718003	1
Caesar & Loretz GmbH	Calciumpantothenat	192718004	2
Caesar & Loretz GmbH	Calciumpantothenat	20004252009	2
Caesar/Gehe	Calciumpantothenat	17335209	2
EuRho/sanacorp	Calciumpantothenat	1803014-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	10021505	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1111025-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1209022-02pzn	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	130503401	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	1305034-01	4
Euro OTC	Calciumpantothenat	1312027-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1410011-02	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1509024-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1603042-01	4
Euro OTC	Calciumpantothenat	1607023-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1702018-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	17021401	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1711003-01	7
Euro OTC	Calciumpantothenat	1803014-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	1809014-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Calciumpantothenat	18111707	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1902023-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	190203201	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1902032-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	190203202	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	1902032-02	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	200300701	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	2003007-01	3
Euro OTC	Calciumpantothenat	2008019-01	2
Euro OTC	Calciumpantothenat	2101037-01	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	5121405	1
Euro OTC	Calciumpantothenat	99142536W0	1
Euroo/Anzag	Calciumpantothenat	1509024-01	2
Fagron	Calciumpantothenat	1111025-01	1
Fagron	Calciumpantothenat	1111110405	1
Fagron	Calciumpantothenat	12F19-N07	1
Fagron	Calciumpantothenat	13H28-N11	1
Fagron	Calciumpantothenat	14G02-B10-297373	1
Gehe	Calciumpantothenat	1004024-01	1
Nachprüfung	Calciumpantothenat	123456	1
Noweda	Calciumpantothenat	14208012	1
Noweda	Calciumpantothenat	TL017107823	1

- 182 594 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 555 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Calciumpantothenat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	133 221
Typ B	0	300	0	146 374
Typ C	0	134	0	182 594

Die Substanz/Substanzgruppe *Calciumpantothenat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 95,5224 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21233	23890	20,06	60,45
21243	24045	15,95	58,37
21765	24045	11,59	58,40
21901	21901	0,00	59,48
22551	22551	0,00	37,09
22691	22691	0,00	42,04
23153	23153	0,00	59,45
23890	23890	0,00	59,76
24045	24045	0,00	58,63
25296	25296	0,00	63,53
25592	25592	0,00	50,14

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Campher, racemischer**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`25048-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Campher, racemischer; Camphora racemica; Kampfer, racemisch

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Campher, racemischer	7	6	45

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ciclosporin	102,03	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Campher, racemis…	15316801	25049	60	20151029
Caelo	Campher, racemis…	170043	25051	40	20170220*
Caelo	Campher, racemis…	192762	25562	40	20200127*
Caelo	Campher, racemis…	21002072014	25977	40	20210817
Euro OTC	Campher, racemis…	1406029-01	25048	60	20140708
Fagron	Campher, racemis…	14E19-B07-300365	25050	60	20140527
Fagron	Campher, racemis…	16E23-B08-336937	25053	40	20160627

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Campher, racemischer	183279	24728	40
Caelo	Campher, racemischer	192454	24876	40
Caelo	Campher, racemischer	16209309	25052	40
Caelo	Campher, racemischer	172883	25054	40
Caelo	Campher, racemischer	180198	25055	40
Caelo	Campher, racemischer	21003662	25994	40
Caelo	Campher, racemischer	21002072014	25977SI†	10
Caelo	Campher, racemischer	21003662	25994SI	10

- 146 414 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 166 Spektren von 124 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer*.

†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.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Campher, racemischer	192762005	1
Caelo	Campher, racemischer	17004301	1
Caelo	Campher, racemischer	17050605	1
Caelo	Campher, racemischer	17288306	2
Caelo	Campher, racemischer	17288307	2
Caelo	Campher, racemischer	18066404	1
Caelo	Campher, racemischer	18108904	1
Caelo	Campher, racemischer	18196906	5
Caelo	Campher, racemischer	18196907	8
Caelo	Campher, racemischer	183279002	7
Caelo	Campher, racemischer	18327903	3
Caelo	Campher, racemischer	18327905	12
Caelo	Campher, racemischer	18327909	17
Caelo	Campher, racemischer	18327910	1
Caelo	Campher, racemischer	19009704	4
Caelo	Campher, racemischer	19245003	1
Caelo	Campher, racemischer	192454002	1
Caelo	Campher, racemischer	192454004	4
Caelo	Campher, racemischer	192454006	5
Caelo	Campher, racemischer	19262009	1
Caelo	Campher, racemischer	192762004	2
Caelo	Campher, racemischer	192762005	2
Caelo	Campher, racemischer	192762007	2
Caelo	Campher, racemischer	192762009	12
Caelo	Campher, racemischer	200003828001	1
Caelo	Campher, racemischer	20003828001	6
Caelo	Campher, racemischer	20003828002	3
Caelo	Campher, racemischer	20003828006	2
Caelo	Campher, racemischer	20004261006	1
Caelo	Campher, racemischer	21000070001	1
Caelo	Campher, racemischer	21000070003	1
Caelo	Campher, racemischer	21002072001	3
Caelo	Campher, racemischer	21002072002	1
Caelo	Campher, racemischer	21002072009	1
Caelo	Campher, racemischer	5218Q-01221	1
Caelo	Campher, racemischer	Caelo	1
Caelo	Campher, racemischer	Nachreichen	1
Caesar & Lorenz GmbH	Campher, racemischer	192762005	1
Caesar & Loretz GmbH/ A…	Campher, racemischer	18327901	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Campher, racemischer	21002072014	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Campher, racemischer	183279002	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Campher, racemischer	18327905	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Campher, racemischer	20004261007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Campher, racemischer	192762007	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	17288306	2
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	18019811	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	18196906	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	18196907	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	183279002	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	18327905	2
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	18327909	5
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	18327910	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	192454004	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	192454006	2
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	192762001	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	192762009	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	20003828001	4
Caesar & Loretz GmbH	Campher, racemischer	21002072001	1
Caesar&Loretz GmbH	Campher, racemischer	192454004	1
FIEBIG	Campher, racemischer	110-01	1
Klenk	Campher, racemischer	444A180815	5
Klenk	Campher, racemischer	444A200110-01	1
Oriental/Noweda	Campher, racemischer	102/1819	1
Orientel Aromatics	Campher, racemischer	192762009	1
Phoenix	Campher, racemischer	192762002	1
Phönix	Campher, racemischer	183279002	1
Sanacorp	Campher, racemischer	18327903	1

- 182 562 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 594 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Campher, racemischer* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	260	0	146 334
Typ C	0	165	1	181 861

Die Substanz/Substanzgruppe *Campher, racemischer* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8996 %)	99,3976 % (> 97,5904 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25048	25562	17,88	172,19
25049	25562	11,10	173,01
25050	25562	35,69	172,24
25051	25051	0,00	170,65
25053	25562	16,93	172,08
25562	25562	0,00	171,35
25977	25562	39,65	158,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cannabidiol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22416-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cannabidiol

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cannabidiol	7	4	138

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estriol	100,29	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cannabidiol	21000530	25612	40	20210218*
Caelo	Cannabidiol	21000530	25612SI	40	20210218*
Caelo	Cannabidiol	21003190	25995	40	20211022*
Caelo	Cannabidiol	21003190	25995SI	40	20211022*
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22412SI	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22413	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22414	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22415	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22416	60	1316Q-07806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23398	40	20170609
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23399	40	20170609
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-003	23464	40	2017B-03911
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-004	23465	40	2017A-03911
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	H230.320-1	25504	40	20200806
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	H230.320-1	25504SI	40	20200806

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 760 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 132 941 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 711 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.

- 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
ADREXpharma GmbH	Cannabidiol	19Y21746	26024	40
Caelo	Cannabidiol	21002319	25998	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1801	23929	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	H150.920-1	25730	40
ADREXpharma GmbH	Cannabidiol	19Y21746	26024SI	40
Caelo	Cannabidiol	21002319	25998SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22413SI†	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22414SI†	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22415SI†	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	15-7221-80338	22416SI†	60
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23398SI†	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-003	23399SI†	31
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-003	23464SI†	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBD-API16-004	23465SI†	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1801	23929SI	40
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol	H150.920-1	25730SI	40

- 145 963 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1040 Spektren von 124 *Apo-Ident*-Kunden aus 163 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 102 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Adrex / AH	Cannabidiol	100492	1
Adrex / Alli. HC	Cannabidiol	100505	1
Adrex / Anzag	Cannabidiol	100493	1
Adrex / Gehe	Cannabidiol	100492	1
Adrex / Gehe	Cannabidiol	100493	2
Adrex / Gehe	Cannabidiol	100505	2
Adrex / Gehe	Cannabidiol	100506	1
Adrex / Gehe	Cannabidiol	19Y21748	1
ADREX / Sana	Cannabidiol	100441	1
ADREX / Sana	Cannabidiol	100462	1
Adrex / Sanacorp	Cannabidiol	100462	1
Adrex gEHE	Cannabidiol	100461	1
adrex Gehe	Cannabidiol	100462	1
Adrex pharm	Cannabidiol	100461	2
Adrex pharm	Cannabidiol	100462	2
adrex pharm	Cannabidiol	13956-29-1	1
Adrex Pharma GmbH	Cannabidiol	100462	1
Adrex Pharma GmbH	Cannabidiol	l133072021	1
Adrex Pharma GmbH	Cannabidiol	LL33072021	1
Adrex Pharma/ Gehe	Cannabidiol	LL50092021	1
Adrex Pharma/ Phönix	Cannabidiol	100506	1
Adrex Pharma/ Phönix	Cannabidiol	LL63102021	1
Adrex Pharma/ Sanacorp	Cannabidiol	100492	2
Adrex Pharma/4	Cannabidiol	100442	1
Adrex Pharma/AEP	Cannabidiol	100440	1
Adrex Pharma/Noweda	Cannabidiol	100442	1
Adrex Pharma/Noweda	Cannabidiol	100462	1
adrex Pharma	Cannabidiol	100442	2
ADREX pharma	Cannabidiol	100460	2
Adrex Pharma	Cannabidiol	100461	1
Adrex Pharma	Cannabidiol	100492	2
Adrex Pharma	Cannabidiol	100505	3
adrex pharma	Cannabidiol	100506	1
Adrex pharma	Cannabidiol	19Y21746	4
Adrex pharma	Cannabidiol	LL61102021	2
Adrex/Gehe	Cannabidiol	100460	4
Adrex/Gehe	Cannabidiol	100461	1
Adrex/Jenne	Cannabidiol	LL35072021	1
Adrex/Noweda	Cannabidiol	100441	2
Adrex/Noweda	Cannabidiol	100460	3

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Adrex/Noweda	Cannabidiol	100461	2
Adrex/Noweda	Cannabidiol	100493	4
Adrex/Noweda	Cannabidiol	100504	1
Adrex/Phoenix	Cannabidiol	100462	1
Adrex/Phönix	Cannabidiol	100493	1
Adrex/Phönix	Cannabidiol	100505	2
Adrex/Phönix	Cannabidiol	LL35072021	2
Adrex/Phönix	Cannabidiol	LL61102021	2
Adrex/Sanacorp	Cannabidiol	100441	1
Adrex	Cannabidiol	100442	2
Adrex	Cannabidiol	100491	1
Adrex	Cannabidiol	100505	1
ADREX	Cannabidiol	100505	1
Adrexa/Jenne	Cannabidiol	19Y21746	1
Adrex-Noweda	Cannabidiol	100505	2
ADREXpharma GmbH	Cannabidiol	100442	1
ADREXpharma GmbH	Cannabidiol	100462	1
ADREXpharma GmbH	Cannabidiol	100491	1
ADREXpharma GmbH	Cannabidiol	100493	2
ADREXpharma GmbH	Cannabidiol	19Y21746	1
ADREXpharma/ Sanacorp	Cannabidiol	LL32072021	1
AdrexPharma	Cannabidiol	100442	7
Adrexpharma	Cannabidiol	100460	1
Adrexpharma	Cannabidiol	100461	1
AdrexPharma	Cannabidiol	100462	1
AdrexPharma	Cannabidiol	100493	1
AdrexPharma	Cannabidiol	100506	10
AdrexPharma	Cannabidiol	19Y21746	12
AdrexPharma	Cannabidiol	19Y21748	13
AdrexPharma	Cannabidiol	LL31072021	2
AdrexPharma	Cannabidiol	LL32072021	1
AdrexPharma	Cannabidiol	LL48092021	6
AdrexPharma	Cannabidiol	LL49092021	3
AdrexPharma	Cannabidiol	LL50092021	6
alpha -Cannabis Pharma ...	Cannabidiol	ACPL418001	1
Alpha Cannabis pharma G...	Cannabidiol	ACPL418001	1
alpha Cannabis/ApoCare ...	Cannabidiol	ACPM810901	6
Alpha Cannabis/Apocare ...	Cannabidiol	ACPL418001	1
alpha-cannabis 09.07.20	Cannabidiol	ACPLO09001P-200709-4	1
alpha-cannabis 10.08.20	Cannabidiol	ACPLO0900P-200810-1	1
alpha-cannabis 31.03.20	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPM810901	4
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPLO	1
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPLO09001	5
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACLP416001	1
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPK012405	1
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPK911004	3
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPL416001	3
alpha-cannabis Pharma G...	Cannabidiol	ACPLO09001	1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol	ACPL418001P190711-1	1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol	ACPK012405P190430-2	1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol	ACPK012405P190405-1	1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol		1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol	ACPL418001P-190613-2	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol	ACPK312001	1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol	ACPK91100P-181220-1	1
alpha-cannabis Pharma ü...	Cannabidiol	ACPL41800P-190527-2	1
alpha-cannabis Pharma	Cannabidiol	ACPK312001	2
alpha-cannabis Pharma	Cannabidiol	ACPL416001	2
alpha-cannabis Pharma	Cannabidiol	ACPL418001	2
ApoCare GmbH	Cannabidiol	ACPLO09001	11
Apocare Pharma 11.05.20	Cannabidiol		1
Apocare Pharma 15.06.2020	Cannabidiol		1
Apocare Pharma 16.12.19	Cannabidiol	ACPLO09001P-191216-1	1
APOCARE Pharma GmbH	Cannabidiol	ACPL416001	3
APOCARE Pharma GmbH	Cannabidiol	ACPL418001	1
Apocare Pharma	Cannabidiol		1
Apocare Pharma	Cannabidiol	ACPL416001	1
Apocare	Cannabidiol	ACPK312001	1
Apocare	Cannabidiol	ACPK911004	9
Apocare	Cannabidiol	ACPL418001	3
Apocare	Cannabidiol	ACPLO09001	1
Ardex/Noweda	Cannabidiol	19Y21746	1
Ardrex PH./Phönix	Cannabidiol	100462	2
Arevipharma GmbH/ Phoenix	Cannabidiol		3
Arevipharma GmbH/ Phoenix	Cannabidiol	100505	3
Arevipharma GmbH/ Phoenix	Cannabidiol	19Y21746	1
Bombastus	Cannabidiol		1
BSPG Lab. Ltd UK/Cannam...	Cannabidiol	CKB20ICB4TB	1
BSPG/Pharma line	Cannabidiol	F181001	10
BSPG/Trigal Pharm GmbH	Cannabidiol	FB181001	10
Caelo	Cannabidiol		14
Caelo	Cannabidiol	110216-02	3
Caelo	Cannabidiol	21001526003	2
Caelo	Cannabidiol	ACPK911004P181203-1	1
Caelo	Cannabidiol	CBD-API17-003	1
Caelo	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
Caelo	Cannabidiol	CBDAPI1803	1
Caelo	Cannabidiol	F190205	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Cannabidiol	21000530001	4
Caesar & Loretz GmbH	Cannabidiol	21000530001	1
Caesar & Loretz GmbH	Cannabidiol	21000530003	1
Caesar & Loretz GmbH	Cannabidiol	21001526004	7
Caesar & Loretz GmbH	Cannabidiol	21003190001	5
Cannamedical / Phönix	Cannabidiol	CKB20ICB4TB	2
Cannamedical Pharma GmbH	Cannabidiol	ckb20icb35	1
Cannamedical Pharma GmbH	Cannabidiol	CKB20ICB35	1
Cannamedical Pharma GmbH	Cannabidiol	ckb9icbanc	1
Cannamedical	Cannabidiol	CKB20ICB4TB	1
Direkt Apocare Pharma	Cannabidiol		1
Euro OTC	Cannabidiol		3
farmako GmbH	Cannabidiol	LL01022020	1
Farmako GmbH	Cannabidiol	LL01022020	1
farmako Gmbh	Cannabidiol	LL02022020	2
Farmbios S.p.A.	Cannabidiol	100461	1
Gehe/ ADREX pharma	Cannabidiol	100441	2
Gehe/Adrex	Cannabidiol	100440	1
Ichtyolgesellschaft Cor...	Cannabidiol	CA20190508	1
Jenne / Adrex	Cannabidiol	100505	4
Jenne / Adrex	Cannabidiol	19Y21746	2
Jenne / Adrex	Cannabidiol	19Y21748	2
Jenne / Adrex	Cannabidiol	LL32072021	1
Jenne / Adrex	Cannabidiol	LL50092021	1
Jenne / Trigal Pharma	Cannabidiol	F190205	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Jenne / Trigal Pharma	Cannabidiol	F190703E	1
Jenne / Trigal Pharma	Cannabidiol	F190704	1
Krieger am 5.3.und7.3./...	Cannabidiol	19Y21746	3
Laborchemie APOLDA GmbH	Cannabidiol	APCK312001	1
Noweda	Cannabidiol	100440	1
Noweda	Cannabidiol	100505	2
Noweda	Cannabidiol	16013039	1
Pharmachem GmbH & Co. KG	Cannabidiol		4
Pharmachem GmbH & Co. KG	Cannabidiol	CBDAPI1801	2
Phönix/THC	Cannabidiol	1C240220-2	1
Sanacorp /Adrex Pharma	Cannabidiol	100441	2
Sanacorp/Adrex	Cannabidiol	100461	1
Sanacorp	Cannabidiol		6
Sanacorp	Cannabidiol	CBDAPI1804	3
THC Pharm / THC Pharm	Cannabidiol		1
THC Pharm GmbH / THC Ph...	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC Pharm GmbH The Con...	Cannabidiol		4
THC Pharm GmbH/Phönix	Cannabidiol		2
THC Pharm GmbH/Phönix	Cannabidiol	10C080421-1	1
THC Pharm GmbH/Phönix	Cannabidiol	10C150321-1	1
THC Pharm GmbH/Phönix	Cannabidiol	10C160321-2	1
thc pharm gmbh	Cannabidiol		3
THC Pharm GmbH	Cannabidiol		38
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	100493	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	10C041219-0	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	10C121119-2	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	1C031219-0	5
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-005	3
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1707	2
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1801	3
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1802	1
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1804	2
THC Pharm GmbH	Cannabidiol	CBDAPI1805	5
THC Pharm/ direkt	Cannabidiol		8
THC Pharm/ Noweda	Cannabidiol		2
THC Pharm/ Sanacorp	Cannabidiol		16
THC Pharm/ THC Pharm GmbH	Cannabidiol		1
THC Pharm/ THC Pharm	Cannabidiol		2
Thc Pharm	Cannabidiol		1
THC Pharm	Cannabidiol		109
THC Pharm	Cannabidiol	10C140819-1	1
THC Pharm	Cannabidiol	10C170619-1	1
THC Pharm	Cannabidiol	CA20190507_01	1
THC Pharm	Cannabidiol	CA20190508_01	1
THC Pharm	Cannabidiol	CA20190508_02	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API16-004	6
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-004	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPI1707	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPI1708	2
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPI1802	2
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPI1804	5
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPI1901	1
THC Pharm	Cannabidiol	CBDAPL1802	1
THC Pharm	Cannabidiol	H150218-1	1
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol		2
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBD-API17-006	1
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBDAPI1707	1
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBDAPI1708	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
THC Pharma (direkt)	Cannabidiol	CBDAPI1801	1
THC Pharma/ THC Pharma	Cannabidiol		1
Thc Pharma/Gehe	Cannabidiol		6
THC Pharma/Gehe	Cannabidiol		1
THC Pharma/Noweda	Cannabidiol		11
THC Pharma/Noweda	Cannabidiol	10C250220-1	1
THC Pharma/Phönix	Cannabidiol		26
THC Pharma/Phönix	Cannabidiol	10C010420-2	4
THC Pharma/Phönix	Cannabidiol	10C180520-0	1
THC Pharma/Phönix	Cannabidiol	10C300320-3	4
THC Pharma/THC Pharma	Cannabidiol		2
THC pharma	Cannabidiol		3
THC Pharma	Cannabidiol		177
THC Pharma	Cannabidiol	10C180520-0	2
THC Pharma	Cannabidiol	1C210619-1	6
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAP/1801	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API16-004	3
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-002	5
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-004	9
THC Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-005	6
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1706	4
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1707	2
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1801	2
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1802	4
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1803	1
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1804	6
THC Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1901	3
THC PHRMA	Cannabidiol		18
THC PHRMA	Cannabidiol	1C090519-1	1
THC/ Direkt	Cannabidiol	CBDAPI1706	1
THC/ THC	Cannabidiol		2
THC/Gehe	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC/THC	Cannabidiol		2
THC	Cannabidiol		11
THC	Cannabidiol	CBD-API17-002	2
THC	Cannabidiol	CBD-API17-003	1
THC	Cannabidiol	CBD-API17-004	4
THC	Cannabidiol	CBD-API17-006	2
THC-Pharm/Phoenix	Cannabidiol		1
THC-Pharm	Cannabidiol		13
THC-Pharm	Cannabidiol	cbd-adi17-002	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBDAP/17-003	3
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-004	1
THC-Pharm	Cannabidiol	CBD-API17-005	1
THC-Pharma GmbH	Cannabidiol		7
THC-Pharma	Cannabidiol		21
THC-PHARMA	Cannabidiol	1C140819-0	5
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAP/1708	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBD-API17-003	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1708	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1802	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1804	1
THC-Pharma	Cannabidiol	CBDAPI1904	1
TRIGAL Pharma GmbH	Cannabidiol	F200205	1
Trigal Pharma	Cannabidiol	F200205	1
Trigal/Phoenix	Cannabidiol	F190205	11
Trigal/Phoenix	Cannabidiol	F190704	8

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 181 688 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 458 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cannabidiol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	760	0	132 941
Typ B	0	711	0	145 963
Typ C	0	1039	1	181 688

Die Substanz/Substanzgruppe *Cannabidiol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2105 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1561 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,9038 % (> 99,6154 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22412	22412	0,00	101,32
22413	22413	0,00	101,59
22414	22414	0,00	101,69
22415	22415	0,00	101,67
22416	22416	0,00	101,10
23398	22413	6,19	101,54
23399	23465	7,39	102,01
23464	23464	0,00	103,13
23465	23465	0,00	100,29

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25504	22415	7,72	102,29
25612	25612	0,00	104,02
25995	25995	0,00	103,88

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Capsaicin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20854-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Capsaicin; Capsacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Capsaicin	6	4	11

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	84,37	–
⋮	⋮	⋮
Alfatradiol	>50	52,84
Natriumcitrat	>50	121,94
Levocarnitin	>50	227,92
Oxybutyninhydrochlorid	>50	256,12
Prednicarbat, mikronisiert	>50	297,22
Chininhydrochlorid	>50	332,29
Heparin-Natrium	>50	372,98
Tetracain	>50	393,77
Norethisteronacetat	>50	401,69
Cyproteronacetat	>50	471,74
Pyridoxal-5-phosphat	>50	506,84
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	722,39
Methoxsalen	>50	727,73
Amifampridin	>50	924,40
Amitriptylinhydrochlorid	>50	1009,94
Saccharose	>50	1095,10
Triclosan	>50	1426,98
Valin	>50	1534,30

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Capsaicin	118066-04	21638	60	20140227

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Capsaicin	1703023	23145	40	20170407*
Euro OTC	Capsaicin	1811009	24331	40	20181207*
Euro OTC	Capsaicin	2003046	25258	40	20200701*
Fagron	Capsaicin	13D12-N01	20854	40	1411392
Fagron	Capsaicin	13J07-N07	21340	40	AR-15-FG-007151-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Capsaicin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Capsaicin	1603005-01	22930	40
Euro OTC	Capsaicin	1806013-01	24186	40
Euro OTC	Capsaicin	1812015	24457	40
Euro OTC	Capsaicin	1903032	24638	40
Euro OTC	Capsaicin	1603005-01	22931	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 33 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Capsaicin	1603005-01	1
EuRho	Capsaicin	1703023-02	1
Euro OTC	Capsaicin	1401043-02	2
Euro OTC	Capsaicin	1603005-01	13
Euro OTC	Capsaicin	1703023-02	1
Euro OTC	Capsaicin	1703023-025346	1
Euro OTC	Capsaicin	1806013-01	2
Euro OTC	Capsaicin	1812015-01	2
Euro OTC	Capsaicin	1903032-02	5
Euro OTC	Capsaicin	2003046-02	1
Euro OTC	Capsaicin	I1812015-01	1
Euro OTC	Capsaicin	II1812015-01	1
Extraktion	Capsaicin	2003046-02	1
Fagron	Capsaicin	CP-12003	1

- 182 695 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 610 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Capsaicin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	33	0	182 695

Die Substanz/Substanzgruppe *Capsaicin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 81,8182 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20854	20854	0,00	109,30
21340	21340	0,00	121,89
21638	21340	14,15	137,75
23145	23145	0,00	109,43
24331	24331	0,00	133,97
25258	25258	0,00	105,25

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Captopril**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20890-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Captopril; Captoprilum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Captopril	6	4	138

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	98,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Captopril* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Captopril	12339610	21064	40	1403227
Caelo	Captopril	15189502	21874	60	AR-15-FG-014855-01
Caelo	Captopril	190118	24546	40	20190312*
Fagron	Captopril	12G25-N08	20890	40	20120814
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921	60	20140317
Fagron	Captopril	19I24-F01-369346	25370	40	20191031
Fagron	Captopril	19I24-F01-369346	25370SI	40	20191031

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 390 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

- 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	Captopril	170772	23366	40
Caelo	Captopril	172102	23676	40
Caelo	Captopril	21001156009	25932	40
Fagron	Captopril	17G21-B02-337989	23588	30
Caelo	Captopril	15189502	21874SI†	60
Caelo	Captopril	170772	23366SI	40
Caelo	Captopril	190118	24546SI†	40
Caelo	Captopril	21001156009	25932SI	40
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	21921SI†	60

- 146 284 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 479 Spektren von 184 *Apo-Ident*-Kunden aus 146 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Captopril*.

†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.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 137 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Captopril		1
Bombastus	Captopril	17210202	1
Caelo	Captopril	12339602	1
Caelo	Captopril	12339604	2
Caelo	Captopril	12339605	4
Caelo	Captopril	12339610	2
Caelo	Captopril	12339616	2
Caelo	Captopril	12339617	1
Caelo	Captopril	12339619	1
Caelo	Captopril	12F29-N04	1
Caelo	Captopril	12G25-N08	2
Caelo	Captopril	14196901	1
Caelo	Captopril	14196903	2
Caelo	Captopril	14196904	8
Caelo	Captopril	14196905	3
Caelo	Captopril	14B26-B01-291555	1
Caelo	Captopril	14B26-B01-291557	1
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	2
Caelo	Captopril	14B26-B40	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-318894	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-320183	1
Caelo	Captopril	14B26-B40-323267	2
Caelo	Captopril	14B26-B40-325275	2
Caelo	Captopril	14B26-B01-310127	1
Caelo	Captopril	15189501	6
Caelo	Captopril	15189502	1
Caelo	Captopril	15189503	1
Caelo	Captopril	15189504	1
Caelo	Captopril	15189507	3
Caelo	Captopril	15189509	3
Caelo	Captopril	15189510	2
Caelo	Captopril	15189511	5
Caelo	Captopril	15189512	10
Caelo	Captopril	15189514	6
Caelo	Captopril	15189515	3
Caelo	Captopril	15189517	5
Caelo	Captopril	15189519	2
Caelo	Captopril	15189521	5
Caelo	Captopril	15189524	2
Caelo	Captopril	15189525	2
Caelo	Captopril	15189526	2
Caelo	Captopril	1519521	1
Caelo	Captopril	16B26-B01310127	1
Caelo	Captopril	17077201	5
Caelo	Captopril	17077202	4
Caelo	Captopril	17077203	1
Caelo	Captopril	17077205	1
Caelo	Captopril	17077206	1
Caelo	Captopril	17077208	8
Caelo	Captopril	17077209	18
Caelo	Captopril	1718A-03358	1
Caelo	Captopril	17210201	6
Caelo	Captopril	17210202	16
Caelo	Captopril	17210203	1
Caelo	Captopril	17210204	5
Caelo	Captopril	17210205	10

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Captopril	17G27-B02	3
Caelo	Captopril	17G27-B02-340798	1
Caelo	Captopril	17G27-B02-342412	1
Caelo	Captopril	17G27-B02-354613	1
Caelo	Captopril	1805005	1
Caelo	Captopril	18058001	1
Caelo	Captopril	18058002	8
Caelo	Captopril	18058003	1
Caelo	Captopril	18058004	6
Caelo	Captopril	18058005	10
Caelo	Captopril	18058006	3
Caelo	Captopril	18058007	2
Caelo	Captopril	18058009	1
Caelo	Captopril	18058010	2
Caelo	Captopril	19000652002	4
Caelo	Captopril	190006520020	1
Caelo	Captopril	19000652004	6
Caelo	Captopril	19000652005	19
Caelo	Captopril	190115001	1
Caelo	Captopril	190118001	4
Caelo	Captopril	19011801	7
Caelo	Captopril	19011802	3
Caelo	Captopril	19011805	2
Caelo	Captopril	19011806	1
Caelo	Captopril	19011807	8
Caelo	Captopril	21000272002	1
Caelo	Captopril	21001156001	2
Caelo	Captopril	21001156002	2
Caelo	Captopril	21001156005	1
Caelo	Captopril	21001156007	4
Caelo	Captopril	5102-14-042	1
Caelo	Captopril	901180021	1
Caeol/ Noweda	Captopril	15189519	1
Caeol/ Noweda	Captopril	17077202	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Captopril	19011802	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Captopril	19000652005	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Captopril	19011805	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Captopril	21001156003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Captopril	19000652002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Captopril	190118002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Captopril	21001156002	1
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	18058002	1
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	18058006	1
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	19000652005	3
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	19011801	1
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	19011802	1
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	19011805	2
Caesar & Loretz GmbH	Captopril	19011807	1
Caesar&Loretz	Captopril	17210201	1
Cealo/Sanacorp	Captopril	12339617	1
Changzhou Pharmaceutical	Captopril	14B26-B40-321319	1
Euro OTC	Captopril	14B26-B40-320183	1
Euro OTC	Captopril	17210204	1
Euroct/Gehe	Captopril	14B26-B40-320183	1
Fagron	Captopril		1
Fagron	Captopril	12G25-N08	2
Fagron	Captopril	12K16-N04	1
Fagron	Captopril	12K-16N04	1
Fagron	Captopril	14196902	1
Fagron	Captopril	14B26B01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Captopril	14B26-B01	6
Fagron	Captopril	14B26-B01_2911557	1
Fagron	Captopril	14B26-B01_302338	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-291555	3
Fagron	Captopril	14B26-B01-291556	3
Fagron	Captopril	14B26-B01-291557	7
Fagron	Captopril	14B26-B01-302337	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-302338	4
Fagron	Captopril	14B26-B01-310127	6
Fagron	Captopril	14B26-B01-312221	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-314460	1
Fagron	Captopril	14B26-B01-316257	2
Fagron	Captopril	14B26-B40-318894	5
Fagron	Captopril	14B26-B40-320183	6
Fagron	Captopril	14B26-B40-321319	5
Fagron	Captopril	14B26B40323267	1
Fagron	Captopril	14B26-B40-323267	3
Fagron	Captopril	14B26-B40-325275	3
Fagron	Captopril	14B26-W0129-1557	1
Fagron	Captopril	17g27-b02-337989	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-337989	5
Fagron	Captopril	17G27-B02-340789	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-340798	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-346203	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-350227	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-350997	1
Fagron	Captopril	17G27-B02-352730	2
Fagron	Captopril	17G27-B02-356147	6
Fagron	Captopril	17G-B02-352730	1
Fagron	Captopril	19/24-F01	1
Fagron	Captopril	19/24-F01-365391	1
Fagron	Captopril	19/24-F01-367084	1
Fagron	Captopril	19/24-F01-369346	1
Fagron	Captopril	1924-f01-365391	1
Fagron	Captopril	1924-F01-367389	1
Fagron	Captopril	19I24-F01-365390	2
Fagron	Captopril	19I24-F01-365391	5
Fagron	Captopril	19I24-F01-367389	1
Fagron	Captopril	19I24-F01-369240	2
Fagron	Captopril	19I24-F01-369345	1
Fagron	Captopril	19I24-F01-369346	2
Fagron	Captopril	19I24-FO1-365391	1
Fagron	Captopril	19l24-F01365391	1
Fagron	Captopril	21I15-B05-213643	1
Fagron	Captopril	700766	1
Fagron	Captopril	80616-6	1
Fagron	Captopril	EC140101	1
Fagron	Captopril	EC170110	4
Fagron	Captopril	EC18019	1
Fagron	Captopril	EC181019	1
Fagron	Captopril	F01-3653901	1
Fagron	Captopril	F01-3673809	1
Fagrron	Captopril	14B26-B01-310127	2
GEHE	Captopril	17077209	1
GEHE	Captopril	17210203	1
Gehe	Captopril	18058002	1
GEHE	Captopril	18058003	1
Gehe	Captopril	18058004	2
Gehe	Captopril	18058010	1
Gehe	Captopril	19011805	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Captopril	14B26-B40	2
Herstellung	Captopril	12339607	1
Klosterring	Captopril	17G27-B02-340471	1
L12	Captopril	17077202	2
Noweda	Captopril	17210202	1
Noweda	Captopril	19011806	1
Phonix	Captopril	14B26-B01	1
Phönix	Captopril	18058002	1
PHÖNIX	Captopril	19124-f01-367389	1
PHÖNIX	Captopril	19124-f01-369346	2
PHÖNIX	Captopril	19124-f01-63946	1
Sanacorp	Captopril	17077202	1
Sanacorp	Captopril	17077205	1
Sanacorp	Captopril	17210202	1
Sanacorp	Captopril	17G27B02	1
Sanacorp	Captopril	18058004	2
Sanacorp	Captopril	19/24-F01	1
Sanacorp	Captopril	190118001	2
Sanacorp	Captopril	19011806	1
Sanacorp	Captopril	19124-F01-365391	1
Sanacorp	Captopril	19124-F01-367389	3
THC Pharma	Captopril	18058002	1

- 182 249 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 479 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Captopril* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	390	0	146 284
Typ C	0	478	1	182 249

Die Substanz/Substanzgruppe *Captopril* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7912 % (> 99,1649 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20890	21064	6,49	141,39
21064	21064	0,00	141,33
21874	21874	0,00	147,97
21921	21874	10,46	145,43
24546	24546	0,00	139,49
25370	24546	5,44	140,69

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Carbomer 35000 / 50000**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20548-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Carbomer 35000 / 50000; Carbopol® 974P / 980

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Carbomer 35000 / 50000	11	17	170

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Riboflavinphosphat-Natrium	82,35	78,07
⋮	⋮	⋮
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	92,53
Magnesiumcitrat	>50	113,83
Gentamicinsulfat	>50	452,70
Tobramycinsulfat	>50	509,42
Finasterid	>50	548,58
Neomycinsulfat	>50	898,43
Zinkgluconat	>50	946,61
Natriumtetraborat	>50	1080,06

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbomer 35000 /...	13135601	20978	40	1403767
Caelo	Carbomer 35000 /...	13186207	20979	40	1403768
Caelo	Carbomer 35000 /...	14057902	21354	40	20140228
Caelo	Carbomer 35000 /...	14057903	21557	60	20140228
Caelo	Carbomer 35000 /...	162530	22759	40	20161011*
Caelo	Carbomer 35000 /...	21001724	25809	50	20210831*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1311027-02	21561	60	20131205
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1512010	22250	60	20151216*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1604032	22548	40	20160428*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1607028	22686	40	20160804*
Euro OTC	Carbomer 35000 /...	1610024	22852	40	20161102*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 510 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 133 191 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	172520	23621	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	173614	23783	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	180924	24250	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	183074	24543	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	190245	24565	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20001190	25227	40
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	21002358	25808	50
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1702012	23139	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015	23534	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1801044	23959	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1810019	24315	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1903007	24468	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1908029	24858	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2003049	25124	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2104007	25669	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2112003	25915	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2203009	26092	40
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2112003	25915SI	10
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2203009	26092SI	20

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 145 954 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 749 Spektren von 439 *Apo-Ident*-Kunden aus 176 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 169 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance H.	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	1
Bombastus	Carbomer 35000 / 50000	18092401	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	10003550042	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1081702	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11013605	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1117I-01232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11307511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351604	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351605	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351618	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11351623	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	11676321	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274907	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274908	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274910	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274912	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274914	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274916	8
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186201	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186203	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186205	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13186207	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194501	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194503	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194505	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194507	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194511	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	13194512	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016208	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14016209	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057902	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14057903	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149904	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149906	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149910	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	14149911	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015702	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015703	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15015709	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101801	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101802	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101807	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101809	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15101810	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1510801	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257401	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15257403	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	154390002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439002	11
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439003	11
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	15439004	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	162375	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	162530	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253001	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253004	10
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253005	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253007	8
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253009	13
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253011	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253012	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	16253014	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17053182	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1706015-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17146501	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17361402	11
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	17361403	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18049301	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18049304	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	180924006	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092401	35
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092402	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092403	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092405	20
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092406	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092408	10
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092411	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18092412	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	1810024-01	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	181016184	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307401	16
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307402	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307403	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307406	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307407	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307408	12
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307410	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307411	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	18307413	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	19000614002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	19000614003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	19024505	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	19145601	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	192276003	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	192276004	17
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	19227601	5
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	19227602	9
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	19236601	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2000034003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20000343001	3
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20000343003	17
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20001190002	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20001190003	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	200011910003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2000190003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20003095003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20003238001	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20003924001	9
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20003924004	7
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	20003929003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	210000355001	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	21000355001	6
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	21000355004	4
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	21000355006	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	21001724001	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	21001724002	2
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	21001724008	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2215M-01232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	28111310	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	2913M1232	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	3000034003	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	31631293	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	3441	1
Caelo	Carbomer 35000 / 50000	9011903	1
Caesar & Loretz GmbH /p…	Carbomer 35000 / 50000	19227601	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Carbomer 35000 / 50000	19236601	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Carbomer 35000 / 50000	20000343003	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Carbomer 35000 / 50000	21001724002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho…	Carbomer 35000 / 50000	21001724001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Carbomer 35000 / 50000	18307411	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Carbomer 35000 / 50000	20001190003	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Carbomer 35000 / 50000	21001724001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Carbomer 35000 / 50000	19227601	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Carbomer 35000 / 50000	20003095003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Carbomer 35000 / 50000	21000355004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Carbomer 35000 / 50000	18307406	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Carbomer 35000 / 50000	20003095003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Carbomer 35000 / 50000	21000355001	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18092401	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18092405	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18092406	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18092408	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18092412	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18307401	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18307402	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18307406	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18307407	3
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18307410	3
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	18307411	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	19024501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	19024505	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	1903007-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	192276004	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	192276005	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	19227602	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	19227603	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20000343001	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20000343003	3
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20001190003	4
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20001190007	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20001190008	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20003095003	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20003924001	4
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	20003924004	2
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	21000355001	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	21000355002	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	21000355004	1
Caesar & Loretz GmbH	Carbomer 35000 / 50000	21001724008	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Carbomer 35000 / 50000	18307403	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Carbomer 35000 / 50000	20000343003	1
Caesar & Loretz	Carbomer 35000 / 50000	18092408	1
Caesar & Loretz	Carbomer 35000 / 50000	18307408	1
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Carbomer 35000 / 50000	15439003	1
Caesar/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	21001724008	1
Cealo	Carbomer 35000 / 50000	18307408	1
EuRho/ Noweda	Carbomer 35000 / 50000	1908029-01	1
EuRho/ Phönix	Carbomer 35000 / 50000	2003049-01	1
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	1
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	1
EuRho	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000		1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101217279	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	101616773	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	102026590	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	120202001	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1202020-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	12052014A	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1210037-01	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	2
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	130800601	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	3
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1311027-02	7
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	141000101	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	13
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	8
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1512010-02	5
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	151210-02	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1518E2	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	8
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1607028-01	10
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	21
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	16253002	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	16253014	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1702012-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1706015-01	4
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	17361402	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	18010019-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1801044-01	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1810019-01	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	18307401	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	190300-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1903007-01	5
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	1908029-01	3
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2003049-01	6
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	2104007-01	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	41(1810019-01)	1
Euro OTC	Carbomer 35000 / 50000	4311027-01	1
Euro/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Euro/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	161002401	1
Euro/Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1305007-01	1
Euro	Carbomer 35000 / 50000	1410001-01	2
Fagron	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1
Fagron	Carbomer 35000 / 50000	1607028-01	1
Fiebig	Carbomer 35000 / 50000	2003049-01	1
Fischer/Gehe	Carbomer 35000 / 50000	1410001-02	1
Gatt-Koller	Carbomer 35000 / 50000	1800201	1
Gehe 04.11.21 EK:7,78EUR	Carbomer 35000 / 50000	211105CM	1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	13194505	1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	16237501	1
GEHE	Carbomer 35000 / 50000	18092405	1
Gehe	Carbomer 35000 / 50000	18307408	1
Hepart AG	Carbomer 35000 / 50000	12274916	1
Ichthyol/Phönix	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Jenne	Carbomer 35000 / 50000	18049301	2
L10/apo-ident	Carbomer 35000 / 50000	1512010-01	1
L30	Carbomer 35000 / 50000	1610024-01	1
L30	Carbomer 35000 / 50000	1801044-01	2
Nachtestung	Carbomer 35000 / 50000		1
Noweda/ Caesar&Lorenz G…	Carbomer 35000 / 50000	192276004	1
Noweda	Carbomer 35000 / 50000	16253012	1
Pharbil Waltrop GmbH	Carbomer 35000 / 50000	102237289	4
Pharbil Waltrop GmbH	Carbomer 35000 / 50000	102246780	1
Phoenix 16.04.2014	Carbomer 35000 / 50000	13194503	1
Phoenix	Carbomer 35000 / 50000	18307402	1
Phoenix	Carbomer 35000 / 50000	19227602	1
Phoenix	Carbomer 35000 / 50000	20003924003	1
Phönix Gotha	Carbomer 35000 / 50000	19227601	1
Phönix	Carbomer 35000 / 50000	18092405	1
Phönix	Carbomer 35000 / 50000	18092411	1
PHÖNIX	Carbomer 35000 / 50000	21000355004	2
Rezepturlager - Verläng…	Carbomer 35000 / 50000	115/14	1
Sanacaorp	Carbomer 35000 / 50000	14149905	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	12274922	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1311027-01	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	14149911	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	1604032-01	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	160702801	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	18307411	1
Sanacorp	Carbomer 35000 / 50000	6/AKD13	1

- 181 979 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 448 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carbomer 35000 / 50000* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	510	0	133 191
Typ B	0	720	0	145 954
Typ C	0	745	4	181 979

Die Substanz/Substanzgruppe *Carbomer 35000 / 50000* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8235 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,4660 % (> 99,0654 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20978	20978	0,00	121,16
20979	20979	0,00	112,36
21354	22852	12,45	119,07
21557	22686	13,61	120,43
21561	22548	6,92	111,54
22250	22250	0,00	113,88
22548	22548	0,00	111,37
22686	22686	0,00	113,95
22759	22759	0,00	181,35
22852	22852	0,00	112,46
25809	25809	0,00	194,61

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000** mPa · s**)**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20866-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Carboxymethylcellulose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Carmellosum natricum (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Natrii carboxymethylcellulosi (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s); Natriumcarboxymethylcellulose (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	9	3	55

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* sind. Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	53,65	–
⋮	⋮	⋮
SyrSpend® SF Alka	>50	21,12
Natriumhyaluronat	>50	23,44
Colistinsulfat	>50	33,65
Calciumglycerophosphat	>50	37,66
Polymyxin-B-sulfat	>50	38,27
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	39,33
Reisstärke	>50	39,38
Maisstärke	>50	39,95
Bacitracin	>50	42,67

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Amphotericin B	>50	44,01
Cyanocobalamin	>50	46,71
SyrSpend® SF pH4	>50	46,75
Weizenstärke	>50	57,28
Selenhefe	>50	61,87
Riboflavin	>50	64,76
Nystatin	>50	74,36
Kartoffelstärke	>50	78,67
Oxalsäure	>50	90,35
Tosylchloramid-Natrium	>50	91,22
Calciumpantothenat	>50	96,13
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	98,57
Gelatine, weiß	>50	112,11
Estradiol-Hemihydrat	>50	117,33
Scopolaminhydrobromid	>50	117,35
Estriol	>50	129,85
Triamcinolon, mikronisiert	>50	146,85
Fructose	>50	183,97
Methylcobalamin	>50	192,20

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carmellose-Natri…	12354404	20866	40	1401185
Caelo	Carmellose-Natri…	13104807	20872	40	1401186
Caelo	Carmellose-Natri…	14029211	21382	40	20140127
Caelo	Carmellose-Natri…	13299310	21432	60	20131002
Caelo	Carmellose-Natri…	161714	22645	40	20160713*
Caelo	Carmellose-Natri…	16171406	23187	40	AR-17-FG-015964-01
Caelo	Carmellose-Natri…	180486	24039	40	20180228*
Fagron	Carmellose-Natri…	13D22-N02	20892	40	1401187
Fagron	Carmellose-Natri…	18E15-B04-354617	24868	40	20180620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 321 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)*.

- 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	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062304	23519	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	172446	23623	40
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	20000171001	25500	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 71 *Apo-Ident*-Kunden aus 58 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 55 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104813	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	10000620042	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	11124211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12255708	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354408	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354414	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354416	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104802	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104807	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104810	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13104813	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	1315Q-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13299302	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13G19-N02	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	14029201	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	14029211	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	14149806	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123901	4
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123908	5
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123909	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15123912	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	16171402	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17052304	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062303	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062304	4
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062307	5
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062308	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062309	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17244601	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348601	8
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348604	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348605	5
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348606	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	180486003	7
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048602	2
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048604	11
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048607	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	20001837002	5
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	21000062003	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	21000062004	3
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	21000062007	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	2119M-04170	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	218U-03302	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	25041805	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	28051402	1
Caelo	Carmellose-Natrium (400 / 45…	36/17	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048604	1
Caesar & Loretz GmbH/An…	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048604	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048604	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048604	3
Caesar & Loretz GmbH	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062307	1
Caesar & Loretz GmbH	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348605	1
Caesar & Loretz GmbH	Carmellose-Natrium (400 / 45…	18048604	1
Caesar & Loretz GmbH	Carmellose-Natrium (400 / 45…	20001837002	4
Caesar & Loretz GmbH	Carmellose-Natrium (400 / 45…	21000062004	1
Caesar & Loretz/AHD	Carmellose-Natrium (400 / 45…	20001837002	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15G03-B02-321790	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	16G05-B05-329314	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17C20-B07-337104	1
Fagro	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17K06-B03-345975	1
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13D22-N02	1
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15G03-B02-312862	1
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15G03-Bo2-312862	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45…	15G03-B02-321790	1
Fagron	Carmellose-Natrium (400 / 45…	7006400006	1
Gehe 06.10.14	Carmellose-Natrium (400 / 45…	13299312	1
Gehe	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062307	1
GEHE	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17062307	1
Gutenberg-Apotheke	Carmellose-Natrium (400 / 45…	4811E-03302	1
Noweda	Carmellose-Natrium (400 / 45…	12354401	1
Phoenix	Carmellose-Natrium (400 / 45…	17348601	2
Sanacorp	Carmellose-Natrium (400 / 45…	180486003	1
Sanacorp	Carmellose-Natrium (400 / 45…	AKD6	1

- 182 584 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 566 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	143	1	182 584

Die Substanz/Substanzgruppe *Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000* mPa · s*)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3056 % (> 97,2222 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20866	20866	0,00	77,98
20872	20872	0,00	76,38
20892	20892	0,00	72,33
21382	20872	14,59	81,81
21432	20866	31,14	73,95
22645	22645	0,00	70,80
23187	23187	0,00	75,77
24039	24039	0,00	101,27
24868	20892	17,55	80,30

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cellulose, mikrokristallin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20708-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cellulose, mikrokristallin; Cellulosum microcristallinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cellulose, mikrokristallin	7	8	52

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylcellulose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	75,11	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1201004-01	20728	40	20120201
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1211037-01	21080	30	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1211037-01	21085	40	20121207
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1507022	21857	60	20150805*
Euro OTC	Cellulose, mikro…	1604029	22559	40	20160512*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cellulose, mikro…	2010026	25464	40	20201209*
Fagron	Cellulose, mikro…	12C23-N06	20708	70	1403080
Fagron	Cellulose, mikro…	16B24-B11-323324	22896	40	20160311

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042	22794	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	22815	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1610030	22876	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009	23909	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1811011	24346	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1911018	25076	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	2005004	25248	40
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	2109026	25880	50
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	2109026	25880SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 334 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 97 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 52 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Cellulose, mikrokristallin	2005004-01	1
apo-ident.	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	1
apo-ident	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	1
Caelo	Cellulose, mikrokristallin	160402901	1
Caelo	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	4
Caelo	Cellulose, mikrokristallin	8722	1
EuRho	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1201004-02	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	121103701	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-01	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	135010001	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1410002-01	5
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150702201	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	150722-01	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1604029-01	9
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	160704201	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1607042-01	3
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1610030-01	10
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1704b50351755	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009-01	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1712009-02	7
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1811011-01	17
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1811011-03	4
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	1911018-01	6
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	195010861	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	2005004-01	6
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	201002601	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	2010026-01	6
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	205010638	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	2763	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	2780	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	700204	2
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	8710	1
Euro OTC	Cellulose, mikrokristallin	SD17070102	2
Euro/Noweda	Cellulose, mikrokristallin	1410002-02	1
Euro/Sanacorp	Cellulose, mikrokristallin	1911018-01	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	13A03-N01	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	15C03-B06-305242	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17/04-B50	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17A11-B04-331463	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17A11-B04-340541	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	17I04-B50-351755	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18/19-B50-360110	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18B16-B50-355434	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18K16-B50	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18k16-b50-360224	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18K16-B50-360224	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18K16-B50-364001	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18K16-B50-364002	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	18l19-B05-360110	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	2013M-01350	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	20E15-F03-371624	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	20E15-F03-371625	1
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	20L01-F02-376414	3
Fagron	Cellulose, mikrokristallin	9K10-N10	1
Koisser	Cellulose, mikrokristallin	E0790	1
Noweda	Cellulose, mikrokristallin	1811011-03	1
Noweda	Cellulose, mikrokristallin	1911018-01	1
Phnoix	Cellulose, mikrokristallin	1211037-01	1
Phoenix	Cellulose, mikrokristallin	1309001-02	1
Phoenix	Cellulose, mikrokristallin	1712009-02	1
Phoenix	Cellulose, mikrokristallin	3235	1
Sanacorp/EuRho	Cellulose, mikrokristallin	2109026-01	1
Sanacorp	Cellulose, mikrokristallin	2005004-01	1

- 182 584 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 567 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cellulose, mikrokristallin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	340	0	146 334
Typ C	0	144	0	182 584

Die Substanz/Substanzgruppe *Cellulose, mikrokristallin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 95,8333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20708	20708	0,00	116,47
20728	20708	9,67	118,12
21080	20708	8,92	115,54
21085	20708	8,55	116,43
21857	21857	0,00	112,34
22559	22559	0,00	114,49
22896	21857	7,64	113,05
25464	25464	0,00	115,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cetylstearylalkohole**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20738-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cetylstearylalkohole; Alcohol cetylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus; Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A; Alcohol cetylstearylicus; Alcohol cetylstearylicus emulsificans A; Cetearylalkohol und Ceteareth-20; Cetylalkohol; Cetylstearylalkohol; Emulgade® 1000 NI; Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A); Lanette® N; Lanette® O

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cetylstearylalkohole	26	18	409

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nichtionische emulgierende Alkohole	25,33	–
Glycerolmonostearat, emulgierend	49,42	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cetylalkohol	13096901	20896	40	1405179
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21318	40	20130925
Caelo	Cetylalkohol	13286502	21435	60	20130925
Caelo	Cetylalkohol	15323301	22266	60	AR-16-FG-008835-01
Caelo	Cetylalkohol	161063	22398	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22399	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22400	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22401	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22402	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	161063	22403	40	20160420*
Caelo	Cetylalkohol	20002637001	25498	40	20201009
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	22611	40	20150821
Caelo	Cetylstearylalko…	14054504	21314	40	20140226
Caelo	Cetylstearylalko…	14054504	21442	60	20140226
Caelo	Cetylstearylalko…	17049205	23725	40	20170302

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cetylstearylalko…	20002898002	25499	40	20200916
Fagron	Cetylstearylalko…	13C13-N13	20968	40	1402265
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055001	21381	40	20140225
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277504	22390	40	20150828
Caelo	Emulgade® 1000 NI	20000858003	25519	40	20200330
Fagron	Emulgade® 1000 NI	12H07-N06	20738	40	20120905
Fagron	Emulgade® 1000 NI	13C05-B40-289262	21054	40	1408003
Bombastus	Emulgierender Ce…	21004319	26025	40	20211011
Caelo	Emulgierender Ce…	13233005	21319	30	1506057
Caelo	Emulgierender Ce…	13233005	21434	60	20130816
Caelo	Emulgierender Ce…	14322505	21830	60	20141031
Caelo	Emulgierender Ce…	153857	22331	60	20151202*
Caelo	Emulgierender Ce…	153857	22332	60	20151202*
Caelo	Emulgierender Ce…	153856	22333	60	20160210*
Caelo	Emulgierender Ce…	153856	22334	60	20160210*
Euro OTC	Emulgierender Ce…	1510043	21998	60	20151124*
Euro OTC	Emulgierender Ce…	1504010-01	22264	60	20150423
Euro OTC	Emulgierender Ce…	2002033	25253	40	20200617*
Euro OTC	Emulgierender Ce…	2012002	25528	40	20210104*
Fagron	Emulgierender Ce…	13L17-B05	21279	40	1505070
Fagron	Emulgierender Ce…	16I13-B01-326511	23022	40	20161024

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1650 Spektren von 36 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 26 verschiedenen Chargen.

- 132 051 Spektren aus insgesamt 2443 Chargen von 454 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 840 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 18 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cetylalkohol	170473	23068	40
Caelo	Cetylalkohol	173155	23973	40
Caelo	Cetylalkohol	21001593	25697	50
Caelo	Cetylstearylalkohol	170492	23097	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	172979	23819	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	190552	24721	40
Caelo	Cetylstearylalkohol	21000059005	25935	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22395	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	21002092004	25978SI	30
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	171980	23575	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	180180	24033	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	191857	25068	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	20002023	25377	40
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	21000566	25663	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1604013	22540	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1701031	22999	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1705001	23381	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1711001	23737	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22396	40
Caelo	Emulgade® 1000 NI	160804	22397	40
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1711001	25093	40

- 145 834 Spektren aus insgesamt 2903 Chargen von 776 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1271 Spektren von 481 *Apo-Ident*-Kunden aus 347 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 331 Chargen, 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.	Emulgierender Cetylstearylal…	12L19-N03	2
ahd/lamotte	Cetylstearylalkohol	13210504	1
AHD	Cetylalkohol	17321603	1
AHD	Cetylalkohol	20002637001	1
AHD	Emulgade® 1000 NI	8073743	1
ALH	Emulgierender Cetylstearylal…	15271405	1
Alliance Health 24.07.2…	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289805	1
alliance health. 05.05.…	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-297610	1
Anzag	Emulgierender Cetylstearylal…	12G02-N04	1
Audor Pharma	Emulgierender Cetylstearylal…	16238602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
BASF / Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	B04-1953003	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18000081P-180824-1	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18000081P181203-4	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18000081P-190312-9	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18002312	3
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18003404	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18003437	4
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	18006205P-190312-10	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	19002555	5
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	19005207P-200116-3	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	19005208	2
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	20005694	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	265360	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	278418	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	288691	3
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	295148	2
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	300132	5
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	303935	1
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	308514	3
Bombastus	Emulgierender Cetylstearylal…	60083112P-200326-4	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…		2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	11009204	1
Caelo	Cetylalkohol	1112013B	1
Caelo	Cetylalkohol	11153405	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11162305	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	11291101	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	11291103	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	11302101	1
Caelo	Cetylalkohol	11320702	2
Caelo	Cetylalkohol	12018605	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	12021304	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	12025301	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12065709	7
Caelo	Cetylalkohol	1212E-01076	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12134203	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12229402	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12231402	1
Caelo	Cetylalkohol	12271103	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12331402	7
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12331407	3
Caelo	Cetylalkohol	12338604	6
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	12C30-N01	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018305	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	13018306	1
Caelo	Cetylalkohol	13096901	5
Caelo	Cetylalkohol	13096904	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	1314405	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144103	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144104	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144105	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13144107	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	13206206	3
Caelo	Cetylalkohol	13210504	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233001	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233002	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233005	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233006	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13233008	2
Caelo	Cetylalkohol	13286502	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13352102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylstearylalkohol	13-B01-327355	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289806	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054504	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	14054508	3
Caelo	Emulgade® 1000 NI	14055002	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14061317	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14156201	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14158201	13
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14158202	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14215007	6
Caelo	Cetylalkohol	14262204	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322502	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322505	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322506	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14322512	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346201	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	14346202	1
Caelo	Cetylalkohol	14349101	14
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-305612	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15071704	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15090701	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15090703	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15090706	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	1510043-01	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15113703	1
Caelo	Cetylalkohol	1523316	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271402	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271403	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271405	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271407	8
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271408	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15271410	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272702	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272709	6
Caelo	Cetylstearylalkohol	15272717	6
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277501	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	15277505	1
Caelo	Cetylalkohol	15323301	7
Caelo	Cetylalkohol	15323308	1
Caelo	Cetylalkohol	15323311	11
Caelo	Cetylalkohol	15323316	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15385602	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15385606	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15789271	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B99-307062	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	16048812	2
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16080403	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16080407	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	160914	1
Caelo	Cetylalkohol	16106307	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16119604	13
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16119607	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	16230603	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16238604	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16238607	11
Caelo	Cetylalkohol	16335802	7
Caelo	Cetylalkohol	16335805	1
Caelo	Cetylalkohol	16335807	7
Caelo	Emulgade® 1000 NI	16348101	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16I13-B01-327355	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	16I13-B01-327864	1
Caelo	Cetylalkohol	17047303	1
Caelo	Cetylalkohol	17047306	3
Caelo	Cetylalkohol	17047307	12
Caelo	Cetylstearylalkohol	17049209	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	1705001-01	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17056802	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17056806	5
Caelo	Cetylstearylalkohol	1711001-02	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	171215CSA/15272717	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17132001	10
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17139201	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17198002	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17198003	23
Caelo	Emulgade® 1000 NI	17210402	1
Caelo	Cetylalkohol	17234902	1
Caelo	Cetylalkohol	17234903	1
Caelo	Cetylalkohol	17234904	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17261701	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17261702	4
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321303	9
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321305	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321319	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	17321603	16
Caelo	Cetylalkohol	17321612	6
Caelo	Cetylstearylalkohol	17D28-B06-334609	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	17F21-B01-341021	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18003401	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18003404	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18006205P-190719-1	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18018001	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18018002	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18018003P-190308-2	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18018005	9
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18018006	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18081201	1
Caelo	Cetylalkohol	18153102	17
Caelo	Cetylalkohol	18237701	15
Caelo	Cetylstearylalkohol	18248502	12
Caelo	Cetylstearylalkohol	18248510	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18291403	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18291404	16
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18291406	4
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18291407	10
Caelo	Cetylstearylalkohol	18A23-B04	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	18A23-B04-349155	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	18A23-B04-352987	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	19005207P-191101-2	1
Caelo	Cetylalkohol	19012504	3
Caelo	Cetylalkohol	19012509	8
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	19032014B	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	19055206	5
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	191857002	17
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	19185702	17
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	19185703	2
Caelo	Cetylstearylalkohol	192139002	3
Caelo	Cetylstearylalkohol	192139007	3
Caelo	Emulgade® 1000 NI	192199001	2
Caelo	Cetylalkohol	192219005	12
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	192747003	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	192747007	14
Caelo	Cetylalkohol	192921001	8
Caelo	Cetylalkohol	200002637001	1
Caelo	Emulgade® 1000 NI	20000858003	1
Caelo	Cetylalkohol	20002637001	8
Caelo	Cetylstearylalkohol	20002898002	3
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	2011404	1
Caelo	Cetylalkohol	20250112-1	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	20F30B01200749	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	21000059001	6
Caelo	Cetylstearylalkohol	21000059005	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	21000086001	7
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	21000086002	2
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	21000566	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	2100086001	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	21001071005	1
Caelo	Cetylalkohol	21001593001	4
Caelo	Cetylalkohol	21002870003	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	23051503	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	23091402	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	24101305	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	25/AKD1	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	25051201	1
Caelo	Cetylalkohol	28101701	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	29091803	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	303935	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	308514	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	31032015B	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	3256	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	5011505	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	608/10072017	1
Caelo	Cetylalkohol	7071807	1
Caelo	Cetylstearylalkohol	8041708	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	9170717	1
Caelo	Emulgierender Cetylstearylal…	Unbekannt	1
Caeolo	Emulgierender Cetylstearylal…	17056807	1
Caesar & Lorenz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18291404	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Emulgierender Cetylstearylal…	18018005	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Cetylstearylalkohol	11302101	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Emulgierender Cetylstearylal…	192747005	1
Caesar & Loretz GmbH/ K…	Emulgierender Cetylstearylal…	191857002	4
Caesar & Loretz GmbH/ P…	Cetylstearylalkohol	21000059001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	18291401	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Cetylalkohol	192219005	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Cetylalkohol	20002637001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	21000566006	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Emulgierender Cetylstearylal…	18291404	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Emulgierender Cetylstearylal…	191857002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Emulgierender Cetylstearylal…	21000086001	3
Caesar & Loretz GmbH/No…	Cetylstearylalkohol	19055206	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Cetylstearylalkohol	19185702	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Cetylalkohol	19012509	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Emulgierender Cetylstearylal…	19185702	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Emulgierender Cetylstearylal…	21000566007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Emulgierender Cetylstearylal…	21001071007	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Cetylalkohol	18291404	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	13233008	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	16119604	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	17056806	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	17132001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18018005	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	18153102	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	18237701	3
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18248502	5
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18291403	2
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18291404	2
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	18291407	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	19012504	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	19012509	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	19055206	3
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	191857002	4
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	19185702	4
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	192139002	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	192139007	2
Caesar & Loretz GmbH	Emulgade® 1000 NI	192199001	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	192219005	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	192747007	8
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	192921001	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgade® 1000 NI	20002050001	2
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	20002637001	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	20002898002	2
Caesar & Loretz GmbH	Cetylstearylalkohol	21000059001	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylalkohol	21000059005	1
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	21000086001	2
Caesar & Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	21000566007	1
Caesar & Loretz/Gehe	Cetylalkohol	19012504	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Emulgierender Cetylstearylal…	192747007	1
Caesar & Loretz	Emulgierender Cetylstearylal…	18291407	1
Caesar & Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	19185703	1
Caesar &Loretz GmbH	Emulgierender Cetylstearylal…	12065703	1
Caesar&loretz,Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal…	14158201	1
Caesar&Loretz/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	15271405	1
Caesar/Lorenz	Emulgierender Cetylstearylal…	13233005	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	11343405	1
Caesar/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	12065707	1
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	15272705	1
Caesar/Noweda	Cetylstearylalkohol	2911E-01077	2
Calo/AHD	Cetylalkohol	192921001	1
Cealo/AHD	Cetylstearylalkohol	16106307	1
Cealo/Alliance Healthcare	Cetylstearylalkohol	18291403	1
Cealo	Cetylstearylalkohol	15385602	2
Cealo	Cetylstearylalkohol	19012504	1
Celo/Jenne	Emulgierender Cetylstearylal…	21000086001	1
Ebert-Jacobi	Cetylstearylalkohol	16230603	1
EuRho Anzag ek:3,47EUR	Cetylalkohol	110505501	1
EuRho	Cetylalkohol	1206020-01	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	10836573	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1105055-01	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1107035-01	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	1204015-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1206020-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1211002-01	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1212019-01	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1305035-01	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1404019-01	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1404019-02	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1404019-03	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-297610	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	150401001	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1504010-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	150410-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	1508014-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	150818C	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1510043-01	4
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	15271403	2
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1604013-02	5
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1701031-01	5
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	17050001-01	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1705001-01	11
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	171001-02	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	1711001-02	4
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	17110011-01	1
Euro OTC	Cetylalkohol	18153102	1
Euro OTC	Emulgierender Cetylstearylal…	2002033-01	2
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	20270912-2	1
Euro OTC	Cetylstearylalkohol	2806	1
Euro/Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	150401-01	1
Euroh/Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	1504010-01	1
Fagro	Emulgierender Cetylstearylal…	5211Q-01078	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	10F17-N02	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	11499002	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11E17-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	11f30-n11	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	11L22-N09	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12/17-N05	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12602-N04	1
Fagron	Cetylalkohol	12A-02N12	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12C30-N01	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	12E30-N13	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	12g02-n04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12G02N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12G02-N04	12
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-N05	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	12J17-NO5	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12J29-N04	4
Fagron	Cetylstearylalkohol	12K22-N03	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	12L19-N03	8
Fagron	Cetylstearylalkohol	13C13-N13	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13F07-N05	9
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13I06-N04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17B05289805	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289805	7
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289806	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-289807	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	13L17-B05-294999	4
Fagron	Cetylstearylalkohol	14346201	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-297610	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	14G31-B03-297611	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	14G31-B03-305612	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15789271	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B00-307062	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B99-307062	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15D24-B02	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15D24-B02-308261	5
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	15D24-B02-311993	9
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16/13-B01-327355	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16/13-B01-331290	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16/13-Bo1-327864	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	161006CSA	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16990201	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07-318218	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07-320384	7
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16B23-B07-323025	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16I13-B01	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	16I13-B01_326511	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17028-B06-334609	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	171216CAE/0016830715	1
Fagron	Cetylalkohol	17321612	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17894959	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17D21-B01-341021	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06-334609	6
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06-338141	8
Fagron	Cetylstearylalkohol	17F21-B01	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17F21-B01-341021	10
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	17F21-B01-344775	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	18003401	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	18A12-B04-355659	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	18A23-B04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	18A23-B04-349155	8
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	18A23-B04-352987	6
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	18A23-B04-355659	2
Fagron	Cetylstearylalkohol	18A23-B64	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	19104-B04-195303	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	19I04-B04	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	19I04-B04-195303	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	19IO4-BO4-195303	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	19l04-B04-195303	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	20260712-2	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	20F30B01200749	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	20F30-B01-200749	3
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	21139741	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	2215I-01078	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	2717M-01078	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	2797	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	2918E-01078	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	297611	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	3013M-01078	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	3414E-01078	1
Fagron	Cetylstearylalkohol	7886542	1
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	8256792	4
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	9652865	2
Fagron	Emulgierender Cetylstearylal…	B04-1953003	1
fargon	Emulgierender Cetylstearylal…	18A23-B04-352987	1
Fiebig	Cetylstearylalkohol	21000059001	1
Finze	Cetylalkohol	10321703	1
fragron	Emulgierender Cetylstearylal…	16l13-b01-326511	1
Gatt-Koller	Cetylalkohol	1690/06162416	1
Gatt-Koller	Cetylstearylalkohol	1803965	1
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	12L19-N03	1
Gehe	Cetylstearylalkohol	15272713	1
Gehe	Cetylstearylalkohol	15272717	1
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	1701031-01	1
Gehe	Cetylalkohol	18237701	1
Gehe	Emulgierender Cetylstearylal…	18291406	1
Gehe	Cetylalkohol	19012504	1
Gepepharm/Gehe	Cetylalkohol	181531102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Henry Lamotte / Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	300132	1
Herba	Cetylstearylalkohol	KNC1133J18	1
Kehr	Cetylalkohol	17047303	1
Kehr	Emulgierender Cetylstearylal…	18003404	1
Klenk	Emulgierender Cetylstearylal…	16238607	1
Krieger	Emulgierender Cetylstearylal…	1711001-01	1
L12	Emulgierender Cetylstearylal…	17056806	1
Nachprüfung	Emulgierender Cetylstearylal…	123456	2
Noweda/ Caesar&Lorenz G…	Cetylalkohol	192921001	1
Noweda	Cetylstearylalkohol	12065709	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	13065576	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	13144104	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	13CA9	1
Noweda	Cetylstearylalkohol	17321303	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	18003404	1
Noweda	Emulgierender Cetylstearylal…	18018005	1
Noweda	Cetylstearylalkohol	18248510	1
Pala	Emulgierender Cetylstearylal…	19185702	1
Ph.Eur/AHD	Cetylstearylalkohol	18291407	1
Phoenix 10.01.2020	Cetylalkohol	19012509	1
Phoenix 26.11.12	Emulgierender Cetylstearylal…	13144105	1
PHOENIX am07.04.2014	Emulgierender Cetylstearylal…	13F07-N05	1
Phoenix	Cetylstearylalkohol	14322505	1
Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal…	15789271	1
Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal…	17198003	1
Phoenix	Emulgierender Cetylstearylal…	17D28-B06-338141	1
Phoenix	Emulgade® 1000 NI	18335402	1
Phoenix	Cetylstearylalkohol	18A23-B04-352987	1
Phoenix	Cetylstearylalkohol	192139007	1
Phoenix	Cetylstearylalkohol	3071	1
Phönix, Caesar&Loretz G…	Emulgierender Cetylstearylal…	192747007	1
Phönix	Cetylalkohol	13096901	1
Phonix	Cetylalkohol	13210504	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal…	1323305	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal…	15C31-B99-307062	1
Phönix	Cetylstearylalkohol	17D28-B06-338141	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal…	18A23-B04-355659	1
Phönix	Emulgierender Cetylstearylal…	191857002	1
Sanacorp/Bombstus	Emulgierender Cetylstearylal…	18003437	2
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	12J29-N04	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	13206206	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	13F07-N05	4
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	13I06-N04	1
Sanacorp	Emulgierender Cetylstearylal…	15090701	1
Sanacorp	Cetylstearylalkohol	575778	1
Sanacorpaelo /Sanacorp	Cetylalkohol	1AKS11	1
Spinnrad/ Noweda/ 19.03…	Cetylalkohol	219302021	1
Spinnrad	Cetylalkohol	416202023	1
Spinnrad	Cetylalkohol	418302021	1
spinrad/pHÖNIX	Cetylalkohol	418202021	1
Taoasis	Emulgierender Cetylstearylal…	303935	2

- 181 457 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 279 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cetylstearylalkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1650	0	132 051
Typ B	0	840	0	145 834
Typ C	0	1268	3	181 457

Die Substanz/Substanzgruppe *Cetylstearylalkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7640 % (> 99,5279 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20738	21054	7,51	78,29
20896	20896	0,00	126,72
20968	20968	0,00	131,75
21054	21054	0,00	73,75
21279	21279	0,00	132,46
21314	21998	24,11	128,00
21318	20896	50,91	125,93
21319	21319	0,00	123,51
21381	21998	18,06	84,74
21434	22334	3,92	132,44
21435	22398	49,51	125,17
21442	21998	25,41	129,47
21830	21998	3,27	100,35
21998	21998	0,00	112,51
22264	22334	3,51	133,05
22266	22266	0,00	127,49

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22331	22331	0,00	126,90
22332	22332	0,00	143,50
22333	22333	0,00	120,30
22334	22334	0,00	132,64
22390	21054	9,66	86,24
22398	22398	0,00	127,68
22399	22399	0,00	127,40
22400	22400	0,00	126,91
22401	22401	0,00	126,70
22402	22402	0,00	126,26
22403	22403	0,00	130,03
22611	22401	27,14	122,30
23022	22334	3,42	134,49
23725	21998	28,33	130,99
25253	25253	0,00	92,20
25498	22266	13,16	131,53
25499	21998	27,07	129,27
25519	21054	10,14	86,26
25528	25528	0,00	129,94
26025	22333	8,91	107,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chinidinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20819-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinidinsulfat; Chinidini sulfas; Chinidinsulfat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chinidinsulfat	3	4	4

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Chininsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	110,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Chinidinsulfat	12L04-N10	20819	40	AR-14-FG-013249-01
Fagron	Chinidinsulfat	12J16-B03	21217	39	1412323
Fagron	Chinidinsulfat	14I04-B09-304357	21810	60	AR-15-FG-015409-01

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 562 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat*.

- 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
Fagron	Chinidinsulfat	16A06-B04-324954	22970	40
Fagron	Chinidinsulfat	18B01-B08-350965	24181	40
Fagron	Chinidinsulfat	20C23-F02-373172	25485	40
Fagron	Chinidinsulfat	21E06-B01-213612	25901	40
Fagron	Chinidinsulfat	21E06-B01-213612	25901SI	10

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat*.

- 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
buchler GmbH	Chinidinsulfat	16a06-b04-340797	1
Caelo	Chinidinsulfat	16A06-B04-330856	1
Fagron	Chinidinsulfat	13G08-N02	1
Fagron	Chinidinsulfat	18B01-B08-356315	1

- 182 724 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinidinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	139	0	133 562
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	4	0	182 724

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinidinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,6835 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20819	20819	0,00	185,07
21217	21217	0,00	185,33
21810	21810	0,00	184,71

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chinindihydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`23186-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinindihydrochlorid; Chinindichlorhydrat; Chinini dihydrochloridum; Chininum dihydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chinindihydrochlorid	2	2	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Chininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	126,31	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Chinindihydrochl…	172129	23636	40	20173008*
Caelo	Chinindihydrochl…	172072	23655	40	20170830*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 621 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chinindihydrochlorid	16269603	23185	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	162696	23358	40
Caelo	Chinindihydrochlorid	16269603	23186	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 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.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	133 621
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23636	23636	0,00	245,31
23655	23655	0,00	244,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chininhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20547-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chininhydrochlorid; Chininhydrochlorid Dihydrat; Chinini hydrochloridum; Chininum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chininhydrochlorid	6	3	13

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Chinindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chininsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cinchocainhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	81,41	–
⋮	⋮	⋮
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	138,82
Natriumcitrat	>50	163,44
Capsaicin	>50	164,49
Oxybutyninhydrochlorid	>50	195,26
Levocarnitin	>50	294,49
Heparin-Natrium	>50	304,63
Pyridoxal-5-phosphat	>50	335,16
Methoxsalen	>50	362,98
Prednicarbat, mikronisiert	>50	376,51
Cyproteronacetat	>50	484,30
Triclosan	>50	626,65
Tetracain	>50	645,22
Alfatradiol	>50	660,97
Saccharose	>50	839,69
Norethisteronacetat	>50	1038,54
Amitriptylinhydrochlorid	>50	1114,71

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Amifampridin	>50	1206,18
Valin	>50	1643,07

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	22309	60	20151105
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	23577	40	1802260
Caelo	Chininhydrochlorid	20002720	25621	40	20201119*
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	21235	30	20130809
Fagron	Chininhydrochlorid	13I30-B02-295630	21809	60	AR-15-FG-015410-01
Fagron	Chininhydrochlorid	20B26-F03-370029	25491	40	20200501

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 431 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chininhydrochlorid	180226	24022	40
Fagron	Chininhydrochlorid	15A20-B03-319027	23573	40
Fagron	Chininhydrochlorid	16K01-B05-340171	23920	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid*.

- 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
Caelo	Chininhydrochlorid	12316604	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316605	1
Caelo	Chininhydrochlorid	12316611	2
Caelo	Chininhydrochlorid	12316617	1
Caelo	Chininhydrochlorid	13D24-N06	1
Caelo	Chininhydrochlorid	15227701	1
Caelo	Chininhydrochlorid	15376201	2
Caelo	Chininhydrochlorid	153776201	1
Caelo	Chininhydrochlorid	16283302	1
Caelo	Chininhydrochlorid	16283305	3
Caelo	Chininhydrochlorid	18022602	1
Caelo	Chininhydrochlorid	18022604	1
Caesar & Loretz GmbH	Chininhydrochlorid	180226002	1
Fagron	Chininhydrochlorid	10N129B	1
Fagron	Chininhydrochlorid	13G10-N07	1
Gatt-Koller	Chininhydrochlorid	3500/08103810	1

- 182 708 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 605 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chininhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	133 431
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	20	0	182 708

Die Substanz/Substanzgruppe *Chininhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21235	25621	17,06	169,89
21809	21809	0,00	131,40
22309	23577	6,09	144,69
23577	23577	0,00	146,57
25491	23577	9,88	159,69
25621	25621	0,00	165,18

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chininsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21057-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chininsulfat; Chinini sulfas; Chininsulfat Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chininsulfat	5	2	6

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Chinidinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	101,32	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Chininsulfat	13024604	21429	60	AR-16-FG-005472-01
Caelo	Chininsulfat	15230005	22959	40	20150729
Fagron	Chininsulfat	13J23-N03	21057	40	1404401
Fagron	Chininsulfat	14B27-B01	21277	40	AR-16-FG-009455-01
Fagron	Chininsulfat	22B24-B03-216222	26143	40	20220423
Fagron	Chininsulfat	22B24-B03-216222	26143SI	20	20220423

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chininsulfat	170616	23281	40
Caelo	Chininsulfat	180630	24032	40
Caelo	Chininsulfat	170616	23316	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren

in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chininsulfat	15B06B03304359	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat	2503/07143314	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chininsulfat	4928/11132214	1
Gatt-Koller	Chininsulfat	1801042	1
Gatt-Koller	Chininsulfat	1803149	4
KÖGL	Chininsulfat	1901102	1

- 182 719 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 616 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chininsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	8	1	182 719

Die Substanz/Substanzgruppe *Chininsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21057	21057	0,00	175,28
21277	21277	0,00	170,95
21429	21429	0,00	174,73
22959	21429	9,61	170,78
26143	21277	7,43	165,24

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chinolingelb**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20456-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chinolingelb

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chinolingelb	4	3	50

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	60,64	–
⋮	⋮	⋮
Saccharin-Natrium	>50	26,57
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	110,15
Atropinsulfat	>50	115,01
Thalidomid	>50	151,50
Aescin, wasserlöslich	>50	161,84
Propranololhydrochlorid	>50	185,99
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	222,74
Hydrocortison	>50	249,99
Phenytoin	>50	347,64
Kaliumsorbat	>50	382,55
Calciumorotat-Dihydrat	>50	440,32

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chinolingelb	12042010	20922	40	20120314
Caelo	Chinolingelb	13109108	21305	40	1711481
Caelo	Chinolingelb	17034101	23400	40	1709327
Caelo	Chinolingelb	172277	24812	40	20171020*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chinolingelb	16050101	23401	40
Caelo	Chinolingelb	190734	24555	40
Fagron	Chinolingelb	12E24-N01	20731	60
Caelo	Chinolingelb	172277	23685	30
Caelo	Chinolingelb	190734	24725	40

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 152 Spektren von 86 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 50 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chinolingelb	11089606	1
Caelo	Chinolingelb	11089608	1
Caelo	Chinolingelb	11089610	1
Caelo	Chinolingelb	118E-03146	1
Caelo	Chinolingelb	12042002	3
Caelo	Chinolingelb	12042004	1
Caelo	Chinolingelb	12042007	3
Caelo	Chinolingelb	12042010	1
Caelo	Chinolingelb	12051810	1
Caelo	Chinolingelb	13109102	2
Caelo	Chinolingelb	13109109	1
Caelo	Chinolingelb	14049401	2
Caelo	Chinolingelb	14274305	1
Caelo	Chinolingelb	14274309	1
Caelo	Chinolingelb	14363202	4
Caelo	Chinolingelb	14363207	1
Caelo	Chinolingelb	15276801	2
Caelo	Chinolingelb	15276802	1
Caelo	Chinolingelb	15276803	2
Caelo	Chinolingelb	15276804	2
Caelo	Chinolingelb	16050101	7
Caelo	Chinolingelb	16050106	4
Caelo	Chinolingelb	16050108	2
Caelo	Chinolingelb	17034101	4
Caelo	Chinolingelb	17034102	7
Caelo	Chinolingelb	17034104	7
Caelo	Chinolingelb	172277003	1
Caelo	Chinolingelb	17227701	9
Caelo	Chinolingelb	17227702	1
Caelo	Chinolingelb	17227703	6
Caelo	Chinolingelb	17227705	1
Caelo	Chinolingelb	17227706	9
Caelo	Chinolingelb	17227708	1
Caelo	Chinolingelb	17227709	4
Caelo	Chinolingelb	190734001	1
Caelo	Chinolingelb	190734002	5
Caelo	Chinolingelb	190734003	7
Caelo	Chinolingelb	190734004	3
Caelo	Chinolingelb	19073401	12
Caelo	Chinolingelb	20002519004	1
Caelo	Chinolingelb	20301211-6	1
Caelo	Chinolingelb	713E-03146	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Chinolingelb	20002519003	1
Caesar & Loretz GmbH	Chinolingelb	17227705	1
Caesar & Loretz GmbH	Chinolingelb	190734001	4
Caesar & Loretz GmbH	Chinolingelb	19073401	2
Caesar & Loretz GmbH	Chinolingelb	20002519004	1
Fagron	Chinolingelb	100427	1
Fagron	Chinolingelb	11F30-N04	1
Fagron	Chinolingelb	11K08-N01	2
Fagron	Chinolingelb	12B08-N08	1
Fagron	Chinolingelb	12E24-N05	1
Fagron	Chinolingelb	12L11-N07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chinolingelb	14D18-B02-295783	1
Fagron	Chinolingelb	17227705	1
Fagron	Chinolingelb	9878	1
Klosterring	Chinolingelb	17227706	1
Noweda	Chinolingelb	17227706	1
PHOENIX	Chinolingelb	12042004	1
Phoenix	Chinolingelb	20002519003	1
phönix	Chinolingelb	15276803	1
Phönix	Chinolingelb	16050108	1
sanacorp	Chinolingelb	3214M-03146	1

- 182 576 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 569 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chinolingelb* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	148	4	182 576

Die Substanz/Substanzgruppe *Chinolingelb* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,3684 % (> 95,3947 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20922	21305	16,38	141,80
21305	21305	0,00	137,21
23400	23400	0,00	150,43
24812	24812	0,00	137,93

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chloralhydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20322-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chloralhydrat; Chlorali hydras; Chloralum hydratum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chloralhydrat	6	7	155

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	133,52	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chloralhydrat	13213311	21309	40	20130712
Caelo	Chloralhydrat	15448318	22963	40	1704462
Caelo	Chloralhydrat	16355802	23094	40	20170112
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	21231	40	20130626
Fagron	Chloralhydrat	17E05-B05-335580	23572	40	20170623
Fagron	Chloralhydrat	19K04-B01-201434	25488	40	20191128

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 461 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	154483	23355	40
Caelo	Chloralhydrat	172506	23646	40
Caelo	Chloralhydrat	172477	23678	40
Caelo	Chloralhydrat	190914	24556	40
Caelo	Chloralhydrat	192361	24882	40
Caelo	Chloralhydrat	192872	24891	40
Caelo	Chloralhydrat	21001025	25668	50
Caelo	Chloralhydrat	172477	23815	40

- 146 344 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 773 Spektren von 307 *Apo-Ident*-Kunden aus 160 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 155 Chargen, 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	Chloralhydrat	20003841003	1
Apotheke Tellingstedt	Chloralhydrat	19091404	1
Bombastus	Chloralhydrat	17346301	1
Caelo	Chloralhydrat	12017503	1
Caelo	Chloralhydrat	12017512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	12017518	1
Caelo	Chloralhydrat	13002425	2
Caelo	Chloralhydrat	13213311	1
Caelo	Chloralhydrat	13d22-n11	1
Caelo	Chloralhydrat	1403815	1
Caelo	Chloralhydrat	14038301	2
Caelo	Chloralhydrat	14038306	1
Caelo	Chloralhydrat	14038311	5
Caelo	Chloralhydrat	14101307	1
Caelo	Chloralhydrat	14218701	1
Caelo	Chloralhydrat	14218704	3
Caelo	Chloralhydrat	14218705	3
Caelo	Chloralhydrat	14218709	5
Caelo	Chloralhydrat	14218710	1
Caelo	Chloralhydrat	14218711	1
Caelo	Chloralhydrat	14218712	1
Caelo	Chloralhydrat	14218713	2
Caelo	Chloralhydrat	14218714	4
Caelo	Chloralhydrat	14218719	4
Caelo	Chloralhydrat	14218720	1
Caelo	Chloralhydrat	15083701	2
Caelo	Chloralhydrat	15083703	8
Caelo	Chloralhydrat	15083704	1
Caelo	Chloralhydrat	15083705	2
Caelo	Chloralhydrat	15163901	1
Caelo	Chloralhydrat	15166501	4
Caelo	Chloralhydrat	15166502	3
Caelo	Chloralhydrat	15166503	4
Caelo	Chloralhydrat	15166505	11
Caelo	Chloralhydrat	15166506	7
Caelo	Chloralhydrat	15166507	10
Caelo	Chloralhydrat	15166508	6
Caelo	Chloralhydrat	15166513	2
Caelo	Chloralhydrat	15448303	3
Caelo	Chloralhydrat	15448304	2
Caelo	Chloralhydrat	15448306	7
Caelo	Chloralhydrat	15448307	5
Caelo	Chloralhydrat	15448310	1
Caelo	Chloralhydrat	15448312	11
Caelo	Chloralhydrat	15448313	8
Caelo	Chloralhydrat	15448314	6
Caelo	Chloralhydrat	15448315	6
Caelo	Chloralhydrat	15448318	10
Caelo	Chloralhydrat	15448320	6
Caelo	Chloralhydrat	15448321	7
Caelo	Chloralhydrat	15448322	7
Caelo	Chloralhydrat	15448324	10
Caelo	Chloralhydrat	15448325	2
Caelo	Chloralhydrat	15448326	9
Caelo	Chloralhydrat	15448327	1
Caelo	Chloralhydrat	15458322	1
Caelo	Chloralhydrat	160906C	1
Caelo	Chloralhydrat	16248703	1
Caelo	Chloralhydrat	16355803	1
Caelo	Chloralhydrat	16355804	2
Caelo	Chloralhydrat	16355810	1
Caelo	Chloralhydrat	16355811	2
Caelo	Chloralhydrat	17121402	1
Caelo	Chloralhydrat	17247702	20
Caelo	Chloralhydrat	17247704	16

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	17250601	14
Caelo	Chloralhydrat	17314301	3
Caelo	Chloralhydrat	17314303	1
Caelo	Chloralhydrat	17314309	1
Caelo	Chloralhydrat	17314312	1
Caelo	Chloralhydrat	17314318	1
Caelo	Chloralhydrat	17314319	1
Caelo	Chloralhydrat	17314320	1
Caelo	Chloralhydrat	17314322	5
Caelo	Chloralhydrat	173406306	1
Caelo	Chloralhydrat	1734602	1
Caelo	Chloralhydrat	17346301	28
Caelo	Chloralhydrat	17346302	16
Caelo	Chloralhydrat	173463021	1
Caelo	Chloralhydrat	17346303	5
Caelo	Chloralhydrat	17346306	44
Caelo	Chloralhydrat	17346307	21
Caelo	Chloralhydrat	17346308	14
Caelo	Chloralhydrat	17346309	9
Caelo	Chloralhydrat	17346310	11
Caelo	Chloralhydrat	17346311	10
Caelo	Chloralhydrat	1746302	1
Caelo	Chloralhydrat	17520601	1
Caelo	Chloralhydrat	17550601	1
Caelo	Chloralhydrat	18054001	1
Caelo	Chloralhydrat	18327909	1
Caelo	Chloralhydrat	19000511001	11
Caelo	Chloralhydrat	19000511003	5
Caelo	Chloralhydrat	19091401	6
Caelo	Chloralhydrat	19091402	1
Caelo	Chloralhydrat	19091404	5
Caelo	Chloralhydrat	19091405	3
Caelo	Chloralhydrat	19091408	4
Caelo	Chloralhydrat	19091409	3
Caelo	Chloralhydrat	19091410	3
Caelo	Chloralhydrat	19236101	10
Caelo	Chloralhydrat	19236102	4
Caelo	Chloralhydrat	19236103	2
Caelo	Chloralhydrat	19236104	3
Caelo	Chloralhydrat	192872001	29
Caelo	Chloralhydrat	192872002	2
Caelo	Chloralhydrat	192872003	4
Caelo	Chloralhydrat	192872004	2
Caelo	Chloralhydrat	19287201	8
Caelo	Chloralhydrat	19287206	5
Caelo	Chloralhydrat	200002323002	1
Caelo	Chloralhydrat	20002323002	18
Caelo	Chloralhydrat	20002323004	4
Caelo	Chloralhydrat	20003841002	9
Caelo	Chloralhydrat	20003841003	20
Caelo	Chloralhydrat	20003841005	1
Caelo	Chloralhydrat	2003841003	1
Caelo	Chloralhydrat	2019Q-01257	1
Caelo	Chloralhydrat	21001025002	1
Caelo	Chloralhydrat	21001025003	1
Caelo	Chloralhydrat	21001025004	3
Caelo	Chloralhydrat	25021401	1
Caelo	Chloralhydrat	2818A-01257	1
Caelo	Chloralhydrat	2826	1
Caelo	Chloralhydrat	30081807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloralhydrat	3121403	1
Caelo	Chloralhydrat	3299	1
Caelo	Chloralhydrat	3333	1
Caelo	Chloralhydrat	3449	1
Caelo	Chloralhydrat	4616Q-01257	1
Caelo	Chloralhydrat	6051703	1
Caelo	Chloralhydrat	928720011	1
Caeol/Noweda	Chloralhydrat	15448313	1
Caesar & Lorenz GmbH	Chloralhydrat	19000511001	1
Caesar & Lorenz GmbH	Chloralhydrat	192872001	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chloralhydrat	21001025004	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Chloralhydrat	119236101	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chloralhydrat	19000511001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chloralhydrat	19236101	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chloralhydrat	20003841003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chloralhydrat	21001025005	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Chloralhydrat	19287206	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Chloralhydrat	20002323002	2
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17314317	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17314319	2
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17314320	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17346301	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	17346310	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	19000511001	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	19091401	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	19091409	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	19236101	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	19236104	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	192872001	4
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	192872002	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	192872004	2
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	19287201	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	19287206	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	20002323002	6
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	20002323004	3
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	20002323022	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	20003841002	2
Caesar & Loretz GmbH	Chloralhydrat	20003841003	5
Caesar & Loretz Hilden/...	Chloralhydrat	192872001	1
Caesar & Loretz/AHD	Chloralhydrat	20002323002	1
Caesar & Loretz/Noweda	Chloralhydrat	20003841003	1
Caesar/Phoenix	Chloralhydrat	17250601	1
Caesar	Chloralhydrat	15166501	1
Cealo/ Alliance	Chloralhydrat	17247702	1
Chemische Fabrik Berg G...	Chloralhydrat	192872001	2
Ebert & Jacobi	Chloralhydrat	16D14-B02-322991	1
Ebert KKH 10.10.16	Chloralhydrat	15448308	1
Eder Apotheke	Chloralhydrat	19236101	1
Euro OTC	Chloralhydrat	15448318	1
Euro OTC	Chloralhydrat	16122001	1
Fagron	Chloralhydrat	11D13-N07	1
Fagron	Chloralhydrat	11J05-N01	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M04	1
Fagron	Chloralhydrat	12C26-M05	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06_N08	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06N08	2
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N08	6
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080101/1612	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06-N080160/161	1
Fagron	Chloralhydrat	12H06N8	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloralhydrat	13D22-N11	1
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N07	2
Fagron	Chloralhydrat	13F06-N070631/786	1
Fagron	Chloralhydrat	13K05-B13	1
Fagron	Chloralhydrat	14218710	1
Fagron	Chloralhydrat	14218712	1
Fagron	Chloralhydrat	15166505	1
Fagron	Chloralhydrat	160609/1	1
Fagron	Chloralhydrat	17346301	1
Fagron	Chloralhydrat	17J31-B02-342155	2
Fagron	Chloralhydrat	18F15-B01-355393	2
Fagron	Chloralhydrat	18F15-B01-355394	2
Fagron	Chloralhydrat	18L18-B01-193679	1
Fagron	Chloralhydrat	192872002	1
Fagron	Chloralhydrat	19K04-B01	1
Fagron	Chloralhydrat	19K04-B01-1955569	1
Fagron	Chloralhydrat	19K04-B01-201434	2
Gehe amax	Chloralhydrat	19000511001	1
Gehe	Chloralhydrat	15083703	1
GEHE	Chloralhydrat	15448312	1
Gehe	Chloralhydrat	15448326	1
Gehe	Chloralhydrat	17247704	2
Gehe	Chloralhydrat	17346301	1
Gehe	Chloralhydrat	192872001	1
Ichthyol GmBH	Chloralhydrat	13002425	2
Ichthyol	Chloralhydrat	15448314	1
Kehr	Chloralhydrat	17346302	1
L12	Chloralhydrat	17346301	1
Noweda	Chloralhydrat	17314319	1
Noweda	Chloralhydrat	17346306	1
Noweda	Chloralhydrat	17346310	1
Noweda	Chloralhydrat	19091404	1
Noweda	Chloralhydrat	19091408	1
Noweda	Chloralhydrat	19287201	1
Noweda29.04.2015	Chloralhydrat	15083701	2
Phoenix	Chloralhydrat	15448318	1
Phoenix	Chloralhydrat	3187	1
Phönix Gotha	Chloralhydrat	13F06-N07	2
Phönix Gotha	Chloralhydrat	14038302	1
Phönix	Chloralhydrat	17346301	1
Phönix	Chloralhydrat	17346303	3
Phönix	Chloralhydrat	17346311	5
Phönix	Chloralhydrat	192872001	1
Sanacorp	Chloralhydrat	12H06-N08	3
Sanacorp	Chloralhydrat	14218705	1
Sanacorp	Chloralhydrat	15448326	1
Sanacorp	Chloralhydrat	17346301	1
Sanacorp	Chloralhydrat	17346306	1
Sanacorp	Chloralhydrat	192872001	1

- 181 955 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 462 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chloralhydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	330	0	146 344
Typ C	0	751	22	181 955

Die Substanz/Substanzgruppe *Chloralhydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,1539 % (> 96,7658 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21231	22963	13,11	149,33
21309	22963	6,68	150,06
22963	22963	0,00	144,42
23094	22963	7,69	149,04
23572	22963	5,34	147,16
25488	22963	11,21	151,48

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chloramphenicol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20097-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chloramphenicol; Chloramphenicolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chloramphenicol	10	9	284

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	92,86	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chloramphenicol	11370716	20787	40	20120202
Caelo	Chloramphenicol	12248507	20807	40	20120831
Caelo	Chloramphenicol	13080924	21701	60	1509287
Caelo	Chloramphenicol	14346908	21988	60	20150115
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20813	80	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	20815	80	20130408
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	21752	60	20140903
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002	22367	45	20160309*
Fagron	Chloramphenicol	11F20-N05	20777	120	1412249
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	20822	40	20130125
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	21910	60	20140513

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 685 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 016 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 370 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	15358906	22961	40
Caelo	Chloramphenicol	162786	23353	40
Caelo	Chloramphenicol	180178	24049	40
Caelo	Chloramphenicol	192260	24892	40
Caelo	Chloramphenicol	20000261	25211	40
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	23392	40
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028	24625	40
Euro OTC	Chloramphenicol	2002043	25264	40
Euro OTC	Chloramphenicol	2201014	25958	40
Euro OTC	Chloramphenicol	2201014	25958SI	10

- 146 304 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2518 Spektren von 768 *Apo-Ident*-Kunden aus 298 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 281 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
4,64	Chloramphenicol	1903028-03	1
AHD	Chloramphenicol	12248507	1
AHD	Chloramphenicol	12248509	1
AHD	Chloramphenicol	13080904	1
AHD	Chloramphenicol	14346912	1
AHD	Chloramphenicol	18017807	1
AHDE 20.08.15	Chloramphenicol	DY00912128	1
Alliance 15.04.2015 Ek ...	Chloramphenicol	1407043-01	1
Alliance Health	Chloramphenicol	1209019-02	1
Anzag 03.04.13 ek: 3,18EUR	Chloramphenicol	12248501	1
Anzag ek:2.98EUR 25.08.12	Chloramphenicol	11370711	1
Anzag	Chloramphenicol	1302024-01	1
Anzag	Chloramphenicol	1308017-02	1
ANZAG	Chloramphenicol	1308017-02	1
Anzag	Chloramphenicol	14346924	2
anzag	Chloramphenicol	15358907	1
Anzag	Chloramphenicol	1602002-03	1
apo-ident	Chloramphenicol	1602002-03	1
Bombastus	Chloramphenicol	1308017-01	1
Bombastus	Chloramphenicol	1602002-03	1
Bombastus	Chloramphenicol	1704021-01	1
Caelo	Chloramphenicol		1
Caelo	Chloramphenicol	10341703	1
Caelo	Chloramphenicol	10341707	1
Caelo	Chloramphenicol	10341711	2
Caelo	Chloramphenicol	10341717	1
Caelo	Chloramphenicol	1062002-04	1
Caelo	Chloramphenicol	11031402	1
Caelo	Chloramphenicol	1137004	1
Caelo	Chloramphenicol	1137070	1
Caelo	Chloramphenicol	11370702	3
Caelo	Chloramphenicol	11370703	2
Caelo	Chloramphenicol	11370705	3
Caelo	Chloramphenicol	11370706	3
Caelo	Chloramphenicol	11370707	2
Caelo	Chloramphenicol	11370711	12
Caelo	Chloramphenicol	11370712	4
Caelo	Chloramphenicol	11370713	3
Caelo	Chloramphenicol	11370714	2
Caelo	Chloramphenicol	11370715	1
Caelo	Chloramphenicol	11370716	4
Caelo	Chloramphenicol	11370717	2
Caelo	Chloramphenicol	1137714	1
Caelo	Chloramphenicol	1203012-02	1
Caelo	Chloramphenicol	12072606	1
Caelo	Chloramphenicol	12248501	12
Caelo	Chloramphenicol	12248505	2
Caelo	Chloramphenicol	12248506	8
Caelo	Chloramphenicol	12248507	9
Caelo	Chloramphenicol	12248509	12
Caelo	Chloramphenicol	12248520	7
Caelo	Chloramphenicol	12248524	7
Caelo	Chloramphenicol	12248525	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	12g02n01	1
Caelo	Chloramphenicol	12G02-N01	2
Caelo	Chloramphenicol	1302024-01	1
Caelo	Chloramphenicol	1302024-02	2
Caelo	Chloramphenicol	130416-1	1
Caelo	Chloramphenicol	130416-2	1
Caelo	Chloramphenicol	1308017-01	1
Caelo	Chloramphenicol	13080303	1
Caelo	Chloramphenicol	130809	1
Caelo	Chloramphenicol	13080902	1
Caelo	Chloramphenicol	13080903	8
Caelo	Chloramphenicol	13080904	5
Caelo	Chloramphenicol	13080907	13
Caelo	Chloramphenicol	13080908	4
Caelo	Chloramphenicol	13080915	1
Caelo	Chloramphenicol	13080917	4
Caelo	Chloramphenicol	13080918	2
Caelo	Chloramphenicol	13080921	4
Caelo	Chloramphenicol	13080923	12
Caelo	Chloramphenicol	13080924	15
Caelo	Chloramphenicol	13080925	11
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02	1
Caelo	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	1
Caelo	Chloramphenicol	140704301	2
Caelo	Chloramphenicol	1407043-01	1
Caelo	Chloramphenicol	14246917	1
Caelo	Chloramphenicol	1434608	1
Caelo	Chloramphenicol	14346901	2
Caelo	Chloramphenicol	14346903	1
Caelo	Chloramphenicol	14346904	4
Caelo	Chloramphenicol	14346906	4
Caelo	Chloramphenicol	14346907	9
Caelo	Chloramphenicol	14346908	10
Caelo	Chloramphenicol	14346910	15
Caelo	Chloramphenicol	14346911	22
Caelo	Chloramphenicol	14346912	3
Caelo	Chloramphenicol	14346913	8
Caelo	Chloramphenicol	14346914	4
Caelo	Chloramphenicol	14346917	8
Caelo	Chloramphenicol	14346918	17
Caelo	Chloramphenicol	14346922	1
Caelo	Chloramphenicol	14346924	5
Caelo	Chloramphenicol	14356910	1
Caelo	Chloramphenicol	1436908	1
Caelo	Chloramphenicol	1436918	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01B02296624	1
Caelo	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	2
Caelo	Chloramphenicol	14EO01-B02	1
Caelo	Chloramphenicol	1502036-01	3
Caelo	Chloramphenicol	1502036-02	2
Caelo	Chloramphenicol	150203603	1
Caelo	Chloramphenicol	1502036-03	2
Caelo	Chloramphenicol	150528C	1
Caelo	Chloramphenicol	153589	1
Caelo	Chloramphenicol	15358903	3
Caelo	Chloramphenicol	15358905	24
Caelo	Chloramphenicol	15358906	13
Caelo	Chloramphenicol	15358907	3
Caelo	Chloramphenicol	15358908	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	15358909	6
Caelo	Chloramphenicol	15358911	1
Caelo	Chloramphenicol	15358912	12
Caelo	Chloramphenicol	15358913	27
Caelo	Chloramphenicol	15358914	20
Caelo	Chloramphenicol	1535896	1
Caelo	Chloramphenicol	160200201	1
Caelo	Chloramphenicol	1602002-01	5
Caelo	Chloramphenicol	1602002-02	2
Caelo	Chloramphenicol	1602002-03	1
Caelo	Chloramphenicol	16258612	1
Caelo	Chloramphenicol	16278009	1
Caelo	Chloramphenicol	16278601	1
Caelo	Chloramphenicol	16278602	9
Caelo	Chloramphenicol	16278605	1
Caelo	Chloramphenicol	16278606	12
Caelo	Chloramphenicol	16278608	18
Caelo	Chloramphenicol	16278609	29
Caelo	Chloramphenicol	16278609/180420CA	1
Caelo	Chloramphenicol	16278610	1
Caelo	Chloramphenicol	16278611	2
Caelo	Chloramphenicol	16278612	28
Caelo	Chloramphenicol	1627862	1
Caelo	Chloramphenicol	1627898	1
Caelo	Chloramphenicol	16358909	1
Caelo	Chloramphenicol	170402101	1
Caelo	Chloramphenicol	1704021-01	17
Caelo	Chloramphenicol	1704021-02	7
Caelo	Chloramphenicol	1704021-03	3
Caelo	Chloramphenicol	1704021-04	8
Caelo	Chloramphenicol	17343802	13
Caelo	Chloramphenicol	17343803	32
Caelo	Chloramphenicol	174021-02	2
Caelo	Chloramphenicol	180178	1
Caelo	Chloramphenicol	18017802	6
Caelo	Chloramphenicol	18017804	5
Caelo	Chloramphenicol	18017806	37
Caelo	Chloramphenicol	18017807	13
Caelo	Chloramphenicol	18017809	36
Caelo	Chloramphenicol	18017810	9
Caelo	Chloramphenicol	18017811	20
Caelo	Chloramphenicol	18017813	2
Caelo	Chloramphenicol	18017814	8
Caelo	Chloramphenicol	18025702	2
Caelo	Chloramphenicol	181017809	1
Caelo	Chloramphenicol	1903028-01	10
Caelo	Chloramphenicol	1903028-02	6
Caelo	Chloramphenicol	1903028-041	1
Caelo	Chloramphenicol	19222226003	1
Caelo	Chloramphenicol	192260001	2
Caelo	Chloramphenicol	19226001	1
Caelo	Chloramphenicol	19226002	23
Caelo	Chloramphenicol	19226003	77
Caelo	Chloramphenicol	19226003P-200323-1	1
Caelo	Chloramphenicol	19226004	1
Caelo	Chloramphenicol	1922603	1
Caelo	Chloramphenicol	20000261003	7
Caelo	Chloramphenicol	20000261004	23
Caelo	Chloramphenicol	20003760002	3
Caelo	Chloramphenicol	20003760003	22

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chloramphenicol	20003760006	1
Caelo	Chloramphenicol	2000376003	1
Caelo	Chloramphenicol	2000376006	1
Caelo	Chloramphenicol	2002043-01	3
Caelo	Chloramphenicol	2003760003	1
Caelo	Chloramphenicol	20102012J1	1
Caelo	Chloramphenicol	21002415002	1
Caelo	Chloramphenicol	2181116	1
Caelo	Chloramphenicol	28011401	1
Caelo	Chloramphenicol	3081602	1
Caelo	Chloramphenicol	310311	1
Caelo	Chloramphenicol	3125204	1
Caelo	Chloramphenicol	3217A-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	4412Q-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	4712Q-01259	1
Caelo	Chloramphenicol	8017811	1
Caelo	Chloramphenicol	82853399	1
Caelo	Chloramphenicol	8701	1
Caelo	Chloramphenicol	93323801	1
Caelo	Chloramphenicol	DY00911233	1
Caelo	Chloramphenicol	DY00916161	1
Caelo	Chloramphenicol	DY130525	2
Caeol/Noweda	Chloramphenicol	19226003	2
Caeolo / Anzag	Chloramphenicol	15358914	1
Caesar & Loretz Gmb	Chloramphenicol	18017814	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chloramphenicol	19226003	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chloramphenicol	18017809	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chloramphenicol	18017811	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Chloramphenicol	19226003	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Chloramphenicol	20000261003	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Chloramphenicol	20003760002	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Chloramphenicol	19226003	1
Caesar & Loretz GmbH/AN...	Chloramphenicol	18017809	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chloramphenicol	18017811	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chloramphenicol	20003760002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Chloramphenicol	19226002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Chloramphenicol	20003760003	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Chloramphenicol	192260001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Chloramphenicol	18017814	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Chloramphenicol	20000261004	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Chloramphenicol	20003760003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sp...	Chloramphenicol	18017811	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	11370711	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017806	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017809	6
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017810	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017811	7
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017813	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	18017814	2
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	1903028-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	1903028-02	3
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	19226001	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	19226002	7
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	19226003	38
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	20000261003	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	20000261004	5
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	20003760002	2
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	20003760003	11
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	20003760006	1
Caesar & Loretz GmbH	Chloramphenicol	21001144004	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz	Chloramphenicol	15358908	1
Caesar & Loretz	Chloramphenicol	16278609	2
Caesar & Loretz	Chloramphenicol	18017809	1
Caesar&Lorenz	Chloramphenicol	20003760003	1
Caesar&Loretz	Chloramphenicol	16278612	1
Caeser und Loretz GmbH	Chloramphenicol	19226002	1
Caleo/ Noweda	Chloramphenicol	173436803	1
Caolo- Noweda	Chloramphenicol	14346908	1
Cealo	Chloramphenicol	1602002-03	1
Eu Rho Pharm/K	Chloramphenicol	1704021-04	1
EuRho / 20	Chloramphenicol	1502036-01	1
EuRho / Noweda	Chloramphenicol	1903028-02	1
Eurho No	Chloramphenicol	1903028-01	1
Eurho ph	Chloramphenicol	1903028-02	1
Eurho Phönix	Chloramphenicol	1704021-02	1
EuRho/ Phönix	Chloramphenicol	1704021-01	2
EuRho/ Phönix	Chloramphenicol	20002043-01	1
EuRho/Gehe	Chloramphenicol	1704021-04	1
EuRho/Gehe	Chloramphenicol	2002043-01	1
EuRho/Noweda	Chloramphenicol	1704021-02	1
EuRho/Noweda	Chloramphenicol	2002043-02	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	123012-01	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	1308017-01	1
EuRho/Phönix	Chloramphenicol	1903028-02	1
Eurho/Phönix	Chloramphenicol	2002043-01	1
EuRho/Sanacorp	Chloramphenicol	1704021-01	1
EuRho	Chloramphenicol	1308017-02	1
EuRho	Chloramphenicol	15358913	1
EuRho	Chloramphenicol	1704021-01	2
EuRho	Chloramphenicol	1704021-02	2
EuRho	Chloramphenicol	1704021-03	2
EuRho	Chloramphenicol	1704021-04	1
Eurho	Chloramphenicol	1704087-03	1
EuRho	Chloramphenicol	1903028-01	2
Eurho	Chloramphenicol	1903028-02	1
EuRho	Chloramphenicol	1903028-02	4
EuRho	Chloramphenicol	2002043-01	3
EuRho	Chloramphenicol	2002043-02	2
EuRho	Chloramphenicol	2002043-1	1
EuRho	Chloramphenicol	216A-01259	1
Euro OCT / Krieger	Chloramphenicol	2002043-01	1
Euro OCT	Chloramphenicol	1203012-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol		5
Euro OTC	Chloramphenicol	10061707	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1012013-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-01	2
Euro OTC	Chloramphenicol	110700202	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1107002-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	120250	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-01	7
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-02	11
Euro OTC	Chloramphenicol	1203012-12	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1209010-02	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-01	5
Euro OTC	Chloramphenicol	120901902	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1209019-02	11
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-01	12
Euro OTC	Chloramphenicol	1302024-02	7
Euro OTC	Chloramphenicol	130801701	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-01	10

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chloramphenicol	130801702	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1308017-02	11
Euro OTC	Chloramphenicol	13111410	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1317M-01259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043	1
Euro OTC	Chloramphenicol	140704301	5
Euro OTC	Chloramphenicol	1407043-01	24
Euro OTC	Chloramphenicol	14101717	1
Euro OTC	Chloramphenicol	14346910	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036	1
Euro OTC	Chloramphenicol	150203601	5
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-01	32
Euro OTC	Chloramphenicol	150203602	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-02	18
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036022016030911	1
Euro OTC	Chloramphenicol	150203603	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1502036-03	25
Euro OTC	Chloramphenicol	1502063-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1509211259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	15358906	1
Euro OTC	Chloramphenicol	15358914	4
Euro OTC	Chloramphenicol	16020002-03	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-01	41
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-02	26
Euro OTC	Chloramphenicol	160200203	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-03	38
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-04	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1602002-07	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1701021-04	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021	4
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021_02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	170402101	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-01	97
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-015505	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-01A	1
Euro OTC	Chloramphenicol	170402102	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-02	55
Euro OTC	Chloramphenicol	170402103	3
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-03	48
Euro OTC	Chloramphenicol	170402104	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1704021-04	72
Euro OTC	Chloramphenicol	17040212-04	1
Euro OTC	Chloramphenicol	170421-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	17044021-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1707021-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	17704021-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	18017802	1
Euro OTC	Chloramphenicol	18017809	2
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028	5
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028_01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	190302801	6
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-01	111
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-010	1
Euro OTC	Chloramphenicol	190302802	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-02	81
Euro OTC	Chloramphenicol	190302803	1
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-03	26
Euro OTC	Chloramphenicol	1903028-42	1
Euro OTC	Chloramphenicol	191210111	1
Euro OTC	Chloramphenicol	200204301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chloramphenicol	2002043-01	73
Euro OTC	Chloramphenicol	200204302	3
Euro OTC	Chloramphenicol	2002043-02	47
Euro OTC	Chloramphenicol	2002043-03	10
Euro OTC	Chloramphenicol	20022043-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	200243-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	2004030-01	1
Euro OTC	Chloramphenicol	2121211203012-0	1
Euro OTC	Chloramphenicol	314Q1259	1
Euro OTC	Chloramphenicol	919110016	2
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00912128	6
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00914151	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00918024	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY00918024/1903028-02	1
Euro OTC	Chloramphenicol	DY130525	1
Euro OTC	Chloramphenicol	T02-55/1407043-01	1
Euro OTG	Chloramphenicol	1502036-01	1
euro pharm	Chloramphenicol	1602002-01	1
Euro/ Sanacorp	Chloramphenicol	1308017-02	1
Euro//Sanacorp	Chloramphenicol	2002043-01	1
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-01	1
EUro/AHD	Chloramphenicol	1209019-02	1
Euro/Alliance Healthcare	Chloramphenicol	1502036-01	1
Euro/Krieger	Chloramphenicol	1602002-02	1
Euro/Krieger	Chloramphenicol	1602002-03	1
Euro/Noweda	Chloramphenicol	1602002-02	1
Euro/Phönix	Chloramphenicol	1502036-03	1
Euro/Phönix	Chloramphenicol	1704021-02	1
Euro/Phönix	Chloramphenicol	1704021-04	1
Euro/Phönix	Chloramphenicol	1903028-01	1
euro	Chloramphenicol	2002043-01	1
EurPS	Chloramphenicol	1502036-01	2
Fagron	Chloramphenicol		2
Fagron	Chloramphenicol	11/14-N03	2
Fagron	Chloramphenicol	11J14-N03	1
Fagron	Chloramphenicol	120250-0002	1
Fagron	Chloramphenicol	1202500003	1
Fagron	Chloramphenicol	12A11-N02	1
Fagron	Chloramphenicol	12B13-N06	6
Fagron	Chloramphenicol	12F01-N23	1
Fagron	Chloramphenicol	12G02-N01	9
Fagron	Chloramphenicol	12L11-N06	9
Fagron	Chloramphenicol	13A11N02	1
Fagron	Chloramphenicol	13A11-N02	6
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02	8
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02_286708	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286708	4
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-286709	2
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290263	1
Fagron	Chloramphenicol	13A31-B02-290300	4
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02	5
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02_296624	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296623	1
Fagron	Chloramphenicol	14e01-b02-296624	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01B02296624	2
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296624	5
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-296625	1
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-306146	7
Fagron	Chloramphenicol	14E01-B02-308559	7
Fagron	Chloramphenicol	1502036-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chloramphenicol	15358914	1
Fagron	Chloramphenicol	15G14-B04-322516	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-01	2
Fagron	Chloramphenicol	1602002-02	1
Fagron	Chloramphenicol	1602002-03	1
Fagron	Chloramphenicol	1704021-01	1
Fagron	Chloramphenicol	1903028-01	1
Fagron	Chloramphenicol	1903028-02	1
Fagron	Chloramphenicol	2002043-01	2
Fagron	Chloramphenicol	20E14-B19-202352	2
Fagron	Chloramphenicol	2111I-01259	1
Fagron	Chloramphenicol	DY00911233	4
Fagron	Chloramphenicol	DY00912129	1
Fiebig	Chloramphenicol	1502036-01	1
Fiebig	Chloramphenicol	15358913	1
Fiebig	Chloramphenicol	1602002-01	1
Fiebig	Chloramphenicol	16278608	1
Fiebig	Chloramphenicol	16278609	1
Fiebig	Chloramphenicol	16278612	1
Fiebig	Chloramphenicol	1704021-01	1
Fiebig	Chloramphenicol	1734803	1
Fiebig	Chloramphenicol	18017809	1
Fiebig	Chloramphenicol	18017810	1
Fiebig	Chloramphenicol	19226002	1
Finteler Apotheke	Chloramphenicol	15358913	1
Fischar/Sanacorp	Chloramphenicol	1704021-04	1
Fischer/ Noweda	Chloramphenicol	1502036-03	1
Fragon	Chloramphenicol	12G02-N01	1
Gatt-Koller / Phoenix	Chloramphenicol	5615/12115211	1
Gehe - Hedinger	Chloramphenicol	1704021-01	1
Gehe 27.06.15/euro	Chloramphenicol	1502036-01	2
Gehe amax	Chloramphenicol	1602002-03	1
gehe/ Northeast Pharma	Chloramphenicol	2002043-01	1
Gehe	Chloramphenicol	1107002-02	1
Gehe	Chloramphenicol	1203012-01	1
Gehe	Chloramphenicol	1209019-02	1
Gehe	Chloramphenicol	1308017-02	1
Gehe	Chloramphenicol	14346910	1
Gehe	Chloramphenicol	15358906	1
Gehe	Chloramphenicol	15358909	1
Gehe	Chloramphenicol	15358913	2
GEHE	Chloramphenicol	15358914	1
GEHE	Chloramphenicol	160200202	1
GEHE	Chloramphenicol	16278608	1
Gehe	Chloramphenicol	16278612	1
Gehe	Chloramphenicol	16112-B07-329313	1
Gehe	Chloramphenicol	17021-04	1
Gehe	Chloramphenicol	1704021-01	3
Gehe	Chloramphenicol	1704021-02	3
Gehe	Chloramphenicol	1704021-03	2
Gehe	Chloramphenicol	1704021-04	1
GEHE	Chloramphenicol	17343803	1
GEHE	Chloramphenicol	18017806	1
Gehe	Chloramphenicol	18017811	1
GEHE	Chloramphenicol	18017811	1
Gehe	Chloramphenicol	1903028_02	1
Gehe	Chloramphenicol	1903028-01	6
Gehe	Chloramphenicol	1903028-02	1
Gehe	Chloramphenicol	1903028-03	1
GEHE	Chloramphenicol	19226002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Chloramphenicol	19226003	1
Gehe	Chloramphenicol	2002043-01	1
Gehe	Chloramphenicol	2002043-02	1
Gutenberg-Apotheke	Chloramphenicol	13A31-B02-286710	1
Jenne	Chloramphenicol	1903028	1
Jenne	Chloramphenicol	200204301	1
Kehr	Chloramphenicol	1704021-01	1
Mehta API	Chloramphenicol	181113082	1
Nanjing Baijingyu Pharm…	Chloramphenicol	14346917	1
Nanjing Baijingyu Pharm…	Chloramphenicol	13080908	2
NanjingBajingyu	Chloramphenicol	1538914	1
Northeast Gen	Chloramphenicol	DY122127	1
Northeast General / Gehe	Chloramphenicol	1602002-02	1
Northeast General/Noweda	Chloramphenicol	1502036-02	1
Northeast General	Chloramphenicol	1407043-01	1
Northeast General	Chloramphenicol	1602002-02	1
Northeast General	Chloramphenicol	1704021-01	2
Northeast General	Chloramphenicol	DY00914151	2
Northeast/Noweda	Chloramphenicol	DY00918024	1
Noweda/EuRho	Chloramphenicol	2002043-01	1
Noweda	Chloramphenicol	1137014	1
Noweda	Chloramphenicol	11370712	1
Noweda	Chloramphenicol	12248509	1
noweda	Chloramphenicol	13080908	2
Noweda	Chloramphenicol	14346901	2
Noweda	Chloramphenicol	14346910	1
Noweda	Chloramphenicol	1502036-03	1
Noweda	Chloramphenicol	15358906	1
Noweda	Chloramphenicol	15358914	1
Noweda	Chloramphenicol	1602002-02	1
Noweda	Chloramphenicol	16278609	1
Noweda	Chloramphenicol	1704021-01	3
Noweda	Chloramphenicol	1704021-02	2
Noweda	Chloramphenicol	1903028	2
Noweda	Chloramphenicol	1903028-01	1
Noweda	Chloramphenicol	1903028-02	1
Noweda	Chloramphenicol	19226002	1
Noweda	Chloramphenicol	2002043-02	1
Ph/Euro	Chloramphenicol	1704021-02	1
Phoe	Chloramphenicol	15358905	1
PHOENIX 25.04.2014	Chloramphenicol	1308017-02	2
Phoenix	Chloramphenicol	13080903	1
Phoenix	Chloramphenicol	16278609	1
Phoenix	Chloramphenicol	1704021-01	1
phoenix	Chloramphenicol	1704021-02	1
Phoenix	Chloramphenicol	1704021-02	1
Phoenix	Chloramphenicol	18017814	1
phoenix	Chloramphenicol	1903028	1
Phoenix	Chloramphenicol	1903028-01	2
Phoenix	Chloramphenicol	2002043-01	1
Phoenix	Chloramphenicol	200204302	1
Phoenix	Chloramphenicol	2002043-02	1
Phoenix	Chloramphenicol	3087	1
phoenix-06.11.18	Chloramphenicol	17343803	1
Phönix 11.11.2019	Chloramphenicol	19226003	1
Phönix 12.10.2019	Chloramphenicol	1903028-01	1
Phönix Gotha	Chloramphenicol	13080907	1
Phönix/Fagon	Chloramphenicol	14346922	1
Phönix	Chloramphenicol	10341710	1
Phönix	Chloramphenicol	10341716	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Chloramphenicol	13080921	1
Phönix	Chloramphenicol	13A11-N02	3
Phönix	Chloramphenicol	13A1-802	3
phönix	Chloramphenicol	15358912	1
PHÖNIX	Chloramphenicol	16278608	1
Phönix	Chloramphenicol	18017806	1
Phönix	Chloramphenicol	1903028-02	1
Phönix	Chloramphenicol	190328-03	1
Phönix	Chloramphenicol	3157	1
Sana 22.11.2017 5.90	Chloramphenicol	16278608	1
Sanacorp 26.09.19 Ek: 5…	Chloramphenicol	1903028-01	2
Sanacorp/EuRho	Chloramphenicol	1704021-02	1
Sanacorp	Chloramphenicol		1
Sanacorp	Chloramphenicol	11370711	1
Sanacorp	Chloramphenicol	120901902	1
Sanacorp	Chloramphenicol	12248501	1
Sanacorp	Chloramphenicol	1308017-02	1
Sanacorp	Chloramphenicol	140704301	1
Sanacorp	Chloramphenicol	1407043-01	2
Sanacorp	Chloramphenicol	1502036-01	1
Sanacorp	Chloramphenicol	15358913	1
Sanacorp	Chloramphenicol	16278612	1
Sanacorp	Chloramphenicol	17343803	1
Sanacorp	Chloramphenicol	18017806	2
Sanacorp	Chloramphenicol	18017809	1
Sanacorp	Chloramphenicol	18017814	2
Sanacorp	Chloramphenicol	19226003	1
Sanacorp	Chloramphenicol	21001144004	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD23	1
Sanacorp	Chloramphenicol	41/AKD24	1
Spangro 12.05.2014	Chloramphenicol	1308017-01	1
Spangro 14.03.2014	Chloramphenicol	12248524	1
Spangro_22.11.2018	Chloramphenicol	17343803	1
vdl	Chloramphenicol	12248501	1
VDL	Chloramphenicol	1308017-01	1
VDL	Chloramphenicol	140743-01	1

- 180 210 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 329 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chloramphenicol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	685	0	133 016
Typ B	0	370	0	146 304
Typ C	0	2514	4	180 210

Die Substanz/Substanzgruppe *Chloramphenicol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,1241 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,3784 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8411 % (> 99,7220 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20777	20777	0,00	175,61
20787	20777	7,26	176,68
20807	20777	4,74	176,42
20813	20777	3,72	176,17
20815	20777	3,72	176,22
20822	20777	3,73	175,93
21701	21701	0,00	181,89
21752	22367	13,45	186,53
21910	22367	3,21	181,60
21988	20777	7,10	178,75
22367	22367	0,00	179,58

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chlorhexidindiacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20989-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorhexidindiacetat; Chlorhexidini acetas; Chlorhexidinum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chlorhexidindiacetat	8	5	119

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Chlorhexidindihydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	73,38	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Chlorhexidindiac…	12142726	20989	40	1402685
Caelo	Chlorhexidindiac…	12142727	21041	40	20120711
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	22456	60	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438914	22900	40	1704392
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438914	22951	40	20160309
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438913	23041	40	20160309*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	23042	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	23043	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	15438909	23044	40	20160309*
Caelo	Chlorhexidindiac…	154389	23048	40	20160309*
Fagron	Chlorhexidindiac…	14I08-B02-306223	22280	60	20140922
Fagron	Chlorhexidindiac…	14I08-B02-306223	22280SI	40	20140922
Fagron	Chlorhexidindiac…	15J02-B08-322916	22946	40	20151104
Fagron	Chlorhexidindiac…	15J02-B08-322916	22947	40	20151104

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 101 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 415 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	152610	23045	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	171858	23640	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	21001181	25696	50
Caelo	Chlorhexidindiacetat	22000764	26116	35
Fagron	Chlorhexidindiacetat	18A17-B02-354548	25486	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	22951SI†	40
Caelo	Chlorhexidindiacetat	21001181	25696SI	50
Caelo	Chlorhexidindiacetat	22000764	26116SI	40
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	22947SI†	40
Fagron	Chlorhexidindiacetat	18A17-B02-354548	25486SI	40

- 146 259 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 866 Spektren von 483 *Apo-Ident*-Kunden aus 126 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 118 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AEP	Chlorhexidindiacetat	200004515004	1
AEP	Chlorhexidindiacetat	20004515004	1
AHD	Chlorhexidindiacetat	17185812	1
AHL	Chlorhexidindiacetat	15438903	1
Alliance Healthcare	Chlorhexidindiacetat	12177510	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	12177505	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	18072404	1
Anzag	Chlorhexidindiacetat	70558377	1
Bomastus / Alliance Hea…	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154417	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154421	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154424	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154429	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	10154430	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1072015C	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204401	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204405	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204406	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204407	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	11204408	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142702	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704	6
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142704ok	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142705	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142709	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142715	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142720	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142725	6
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142726	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142727	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12142734	13
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177502	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177503	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177504	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177505	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	12177510	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	123456	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1242720	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1317021	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177001	6
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177002	12
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177007	20
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177008	4
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177009	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177021	15
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177022	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	13177024	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261003	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261004	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261005	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261007	19
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261009	14
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261011	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261012	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15261014	25
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438902	8
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438903	11
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438909	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438911	18
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438913	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438914	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	15438917	12
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1543909	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	160912CH	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185802	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185803	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185804	26
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185805	5
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185807	19
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185808	20
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185810	25
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185811	23
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17185812	22
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17188504	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325801	7
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325803	32
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325808	11
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17325809	32
Caelo	Chlorhexidindiacetat	17326809	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1735801	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1735803	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1735809	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1785808	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	180130CA/17185804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	18072403	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorhexidindiacetat	18072404	17
Caelo	Chlorhexidindiacetat	1907502	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	190975001	18
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19097501	10
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19097502	27
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19121804	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	191221001	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	191221004	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19122103	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	19122104	35
Caelo	Chlorhexidindiacetat	200004515003	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	20004515003	9
Caelo	Chlorhexidindiacetat	20004515004	15
Caelo	Chlorhexidindiacetat	20004515006	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	20004515007	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	21002869006	3
Caelo	Chlorhexidindiacetat	2195172	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	2195195	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	23012015D	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	31032014B	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	70558377	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113903	1
Caelo	Chlorhexidindiacetat	9113904	2
Caelo	Chlorhexidindiacetat	91139389	1
Caeol/ Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438911	1
Caeol/Noweda	Chlorhexidindiacetat	19097502	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chlorhexidindiacetat	18072404	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chlorhexidindiacetat	19122104	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chlorhexidindiacetat	15261012	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Chlorhexidindiacetat	18072403	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Caesar & Loretz GmbH, A...	Chlorhexidindiacetat	17185812	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Chlorhexidindiacetat	19097501	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Chlorhexidindiacetat	19122103	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chlorhexidindiacetat	17185810	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chlorhexidindiacetat	18072404	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chlorhexidindiacetat	21002869004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Chlorhexidindiacetat	19122104	1
Caesar & Loretz GmbH/sa...	Chlorhexidindiacetat	19122104	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	17185812	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	17325808	5
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	18072404	5
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	190975001	2
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	19097501	2
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	19097502	4
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	191221001	6
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	19122104	5
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	20004515003	2
Caesar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	20004515004	3
Caesar & Loretz/Geilenk...	Chlorhexidindiacetat	19097502	1
Caesar&loretz,Anzag	Chlorhexidindiacetat	12142704	1
caesar	Chlorhexidindiacetat	15261014	1
Cealo	Chlorhexidindiacetat	13177002	2
cealo	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Cealo	Chlorhexidindiacetat	17325803	1
Ceasar & Loretz GmbH	Chlorhexidindiacetat	80104278	1
Cordes/Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438914	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	10154430	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	15261004	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	17185810	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	17325809	1
Euro OTC	Chlorhexidindiacetat	1785805	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	12E14-N11	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13177008	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06-287926	2
Fagron	Chlorhexidindiacetat	13E03-B06-287929	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15261009	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15438901	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08	2
Fagron	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	2
Fagron	Chlorhexidindiacetat	17185811	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	17325801	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	17D25-B04-339937	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	1-8991-1-01-01	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	A-130037	1
Fagron	Chlorhexidindiacetat	A-170073	1
Fiebig	Chlorhexidindiacetat	15261014	1
Fiebig	Chlorhexidindiacetat	17185807	1
Fiebig	Chlorhexidindiacetat	17325803	1
GEHE	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Gehe	Chlorhexidindiacetat	15261007	1
Gehe	Chlorhexidindiacetat	15438909	1
Gehe	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Gehe	Chlorhexidindiacetat	17185805	1
Gehe	Chlorhexidindiacetat	17325803	1
Jenne	Chlorhexidindiacetat	17185808	1
Jenne	Chlorhexidindiacetat	17185810	1
keine Angabe	Chlorhexidindiacetat	11204402	2
Medichem S.A. ES/Noweda	Chlorhexidindiacetat	13177007	1
Nachprüfung	Chlorhexidindiacetat	2082019-9	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142720	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	12142727	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	15438911	2
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185804	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185805	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185808	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17185811	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	17325808	2
Noweda	Chlorhexidindiacetat	1785803	1
Noweda	Chlorhexidindiacetat	19097501	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	11204408	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142726	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	13177002	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
Phoenix	Chlorhexidindiacetat	191221000	1
phönix	Chlorhexidindiacetat		1
phönix	Chlorhexidindiacetat	15438911	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	15438917	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	15J02-B08-322916	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	17185803	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	17325803	1
Phönix	Chlorhexidindiacetat	17325809	2
Phönix	Chlorhexidindiacetat	9113916	2
Phönix	Chlorhexidindiacetat	Retest09113916	1
Sanacorp 107	Chlorhexidindiacetat	190975001	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat		1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	12142734	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	17185804	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	18072403	1
SANACORP	Chlorhexidindiacetat	19097502	1
Sanacorp	Chlorhexidindiacetat	7/AKD6	1
Shaanxi dasehng Pharmac…	Chlorhexidindiacetat	19122104	1
Shaanxi/Phoenix	Chlorhexidindiacetat	CAB-180103	1
Wepa/Wepa	Chlorhexidindiacetat	15438902	1

- 181 862 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 497 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorhexidindiacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	600	0	133 101
Typ B	0	415	0	146 259
Typ C	0	846	20	181 862

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorhexidindiacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5542 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,6905 % (> 97,3441 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20989	20989	0,00	181,16
21041	22456	19,15	181,13
22280	22456	5,46	185,40
22456	22456	0,00	182,64
22900	22900	0,00	181,64
22946	23044	5,46	183,40
22947	22456	5,83	182,49
22951	22900	6,04	182,22
23041	23041	0,00	184,62
23042	23042	0,00	185,01
23043	23043	0,00	185,42
23044	23044	0,00	184,65
23048	23048	0,00	183,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chlorocresol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20185-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorocresol; Chlorocresolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chlorocresol	4	2	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	86,36	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Chlorocresol	13275106	21512	60	20130828
Caelo	Chlorocresol	13275106	21513	60	20130828
Caelo	Chlorocresol	163378	23357	40	20170124*
Caelo	Chlorocresol	182523	24406	40	20180919*
Caelo	Chlorocresol	190837	24717	40	20190508*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Chlorocresol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Chlorocresol	15114107	23411	40
Caelo	Chlorocresol	181360	24050	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol*.

- 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
Caelo	Chlorocresol	10145239	3
Caelo	Chlorocresol	12111013	2
Caelo	Chlorocresol	12111017	2
Caelo	Chlorocresol	13275117	1
Caelo	Chlorocresol	15114107	1
Caelo	Chlorocresol	18027101	4
Caelo	Chlorocresol	18027110	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Chlorocresol	18136006	4
Caelo	Chlorocresol	20101808	1
Caelo	Chlorocresol	2041513	1
Caelo	Chlorocresol	23415422	1
Caelo	Chlorocresol	4613M-01260	1
Caelo	Chlorocresol	7061304	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Chlorocresol	18136006	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlorocresol	12111017	1
Noweda	Chlorocresol	12111017	1
Spangropharm	Chlorocresol		1

- 182 700 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 607 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorocresol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	28	0	182 700

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorocresol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 78,5714 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21512	24406	15,50	168,97
21513	24406	19,28	173,26
23357	23357	0,00	158,17
24406	24406	0,00	176,65
24717	24717	0,00	161,06

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chlorprothixenhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`24105-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlorprothixenhydrochlorid; Chlorprothixeni hydrochloridum; Chlorprothixenum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chlorprothixenhydrochlorid	2	1	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Doxepinhydrochlorid	40,59	–
Promethazinhydrochlorid	109,79	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Audor Pharma	Chlorprothixenhy…	AP05061117C	24105	40	1810394
Euro OTC	Chlorprothixenhy…	2003005	25290	40	20200728*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 621 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Chlorprothixenhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Chlorprothixenhydrochlorid	AP04120418C	24434	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chlorprothixenhydrochlorid*.

- 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlorprothixenhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 621
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlorprothixenhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24105	24105	0,00	64,40
25290	25290	0,00	65,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chlortetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20845-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chlortetracyclinhydrochlorid; Chlortetracyclini hydrochloridum; Chlortetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chlortetracyclinhydrochlorid	6	3	81

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Doxycyclinhyclat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Tetracyclinhydrochlorid	57,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Chlortetracyclin…	1108051-02	21241	40	20111013
Euro OTC	Chlortetracyclin…	1604015	22541	40	20160510*
Euro OTC	Chlortetracyclin…	1910002	24959	40	20191107*
Euro OTC	Chlortetracyclin…	2009026	25573	40	20210104*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Chlortetracyclin…	12K30-N07	20845	40	1405318
Fagron	Chlortetracyclin…	12K30-N07	21222	40	20121210
Fagron	Chlortetracyclin…	14J08-B07-307742	21877	60	20141029

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid-*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 110 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid-*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	22975	40
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	24092	40
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-329778	23571	30

- 146 564 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 517 Spektren von 248 *Apo-Ident*-Kunden aus 93 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclin-hydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 81 Chargen, 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/Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	2
ALH	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-320304	1
Alliance Healthcare	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	1
Anzag/ Euro OT	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-02	1
Anzag: 07.09.12 ek:4.01	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Anzag	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
apo-ident	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	2
apomix	Chlortetracyclinhydrochlorid	2009026-01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid		1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	2
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200803	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	142008-03	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300249	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	14j08-b07-307100	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	4
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-61	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10B09329778	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-336332	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-347439	3
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	3
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803038-01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1910002-01	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	191002-02	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Caelo	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	1
Caesar & Loretz GmbH	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
EuRho/ AHD	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	5
EuRho/ NOWEDA	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-02	1
EuRho	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
EuRho	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	10I29-N04	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	6
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	7
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008/03	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	9
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200802	2
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	15
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	141200803	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-03	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401501	2
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	51
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401502	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-02	3
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09-326865	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-348359	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-352970	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	2
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037_01	4
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	47
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-02	3
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-03	16
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	190002-02	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	19100002-02	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	191000201	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1910002-01	65
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	1910002-02	17
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	191002-01	2
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	2009026-01	15
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	2901009V-03	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	4612Q-01155	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	4931439	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	5113I01155	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	700156	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	80218-A	1
Euro OTC	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15110253	1
EURO Pharma	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
EUro/AHD	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
euro/gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
EuRo/Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401501	1
Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid		1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-N01	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28N09	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12H28-N09	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12k30-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	12K30-N07	9
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13/11-N07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13K26-N06	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	13111-N07	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300247	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-300250	8
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303350	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-303352	6
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08B07307100	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307100	6
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07-307742	4
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	6
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-318088	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-320304	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-326865	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-329778	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-331443	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10-b09-336332	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-336332	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-342410	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10b09347439	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-348359	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-351565	3
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-352970	5
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	16b10b09355611	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-03	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	1910002-01	2
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	27121306	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	3918Q-01155	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	700156-B09-347439	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC11051038	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC13030134	1
Fagron	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	5
Fiebig/EuRho	Chlortetracyclinhydrochlorid	1910002-01	1
Fiebig	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Fiebig	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Fiebig	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	1
Fragon/Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-352970	1
Fuijan/Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC17090368	1
Fuijan/Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC19040113	2
Gehe/Fagro	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-338800	1
GEHE	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	2
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322715	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Gehe	Chlortetracyclinhydrochlorid	1910002-02	1
Geibo/Euro11.06.19	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	1
Krieger	Chlortetracyclinhydrochlorid	12C16-No1	1
Nachprüfung 2574	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Nachprüfung	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	12c16-n01	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	160401501	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	1910002-02	2
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	EurootcPharama	1
Noweda	Chlortetracyclinhydrochlorid	EuroOTCPharma	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	110805102	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-322716	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	1
Phoenix	Chlortetracyclinhydrochlorid	3407	1
Phönix/apo ident	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Phönix/EurHo	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-01	1
Phönix/EurHo	Chlortetracyclinhydrochlorid	191000201	1
Phönix/Euro	Chlortetracyclinhydrochlorid	180303701	2
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-02	2
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-01	1
phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09-336332	1
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037	1
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	1803037-03	1
Phönix	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC17090368	1
Sanacop	Chlortetracyclinhydrochlorid	1412008-02	1
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	1108051-01	1
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	14J08-B07	1
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	1604015-01	1
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	16B10-B09	1
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	180303701	1
Sanacorp	Chlortetracyclinhydrochlorid	FC15100204	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 211 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 529 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chlortetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	110	0	146 564
Typ C	0	507	10	182 211

Die Substanz/Substanzgruppe *Chlortetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 94,5455 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,0658 % (> 97,4855 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20845	20845	0,00	59,11
21222	20845	7,53	61,67
21241	20845	10,05	59,23
21877	22541	10,24	66,62
22541	22541	0,00	62,92
24959	24959	0,00	87,98
25573	25573	0,00	77,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cholesterol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20446-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholesterol; Cholesterin; Cholesterinum; Cholesterolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cholesterol	6	4	129

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pregnenolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Progesteron, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prasteron	99,26	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cholesterol	160444	22461	60	20160222*
Caelo	Cholesterol	16044415	23760	40	1804387
Caelo	Cholesterol	21000039004	25517	40	20210127
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	21219	40	20131223
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	22971	40	20151103
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	23937	40	20170620

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.

- 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	Cholesterol	13148703	21310	40
Caelo	Cholesterol	190549	24712	40
Caelo	Cholesterol	22001179	26111	40
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331396	23522	40
Caelo	Cholesterol	22001179	26111SI	20

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 296 Spektren von 118 *Apo-Ident*-Kunden aus 136 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 128 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Cholesterol	17K16-B11-352718	1
Anzag/Fargon	Cholesterol	19J18-B02	1
Caelo	Cholesterol	11242103	1
Caelo	Cholesterol	12155605	1
Caelo	Cholesterol	12248403	1
Caelo	Cholesterol	13056903	1
Caelo	Cholesterol	13148704	1
Caelo	Cholesterol	14027201	1
Caelo	Cholesterol	14122501	2
Caelo	Cholesterol	14208602	1
Caelo	Cholesterol	15028303	1
Caelo	Cholesterol	15301803	3
Caelo	Cholesterol	15358801	5
Caelo	Cholesterol	15407101	2
Caelo	Cholesterol	15407102	2
Caelo	Cholesterol	15B09-B02-308259	1
Caelo	Cholesterol	15G31-B05-312376	1
Caelo	Cholesterol	15J23-B03	1
Caelo	Cholesterol	15J23-B03_329505	1
Caelo	Cholesterol	16044407	4
Caelo	Cholesterol	16044408	2
Caelo	Cholesterol	16044409	2
Caelo	Cholesterol	16044413	4
Caelo	Cholesterol	16044415	4
Caelo	Cholesterol	16044416	6
Caelo	Cholesterol	16G05-B03	1
Caelo	Cholesterol	17K16-B11-343922	1
Caelo	Cholesterol	17K16-B11-345814	1
Caelo	Cholesterol	17K16-B11-348760	1
Caelo	Cholesterol	17K16-B11-350557	2
Caelo	Cholesterol	18097102	2
Caelo	Cholesterol	18097202	1
Caelo	Cholesterol	19054901	7
Caelo	Cholesterol	19054903	6
Caelo	Cholesterol	191949001	1
Caelo	Cholesterol	191949003	2
Caelo	Cholesterol	19194902	4
Caelo	Cholesterol	19194903	1
Caelo	Cholesterol	19194904	3
Caelo	Cholesterol	19I18-B02	1
Caelo	Cholesterol	19I20-B08	1
Caelo	Cholesterol	19J18-B02-201592	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cholesterol	21000039004	1
Caelo	Cholesterol	27212	1
Caelo	Cholesterol	32124	1
Caesar & Loretz GmbH	Cholesterol	19194903	2
Ebert-Jacobi	Cholesterol	16044408	1
Ensbona /Alliance Healt…	Cholesterol	17E17-B05-339074	3
Euro OTC	Cholesterol	13F10-B40-289016	1
Fagro/EJ	Cholesterol	17K16-B11_348760	1
Fagron	Cholesterol		1
Fagron	Cholesterol	10B15-N07	1
Fagron	Cholesterol	10H24-N06	1
Fagron	Cholesterol	11A17-N07	1
Fagron	Cholesterol	12D02-N10	1
Fagron	Cholesterol	12I13-N02	2
Fagron	Cholesterol	13C25-N12	2
Fagron	Cholesterol	13F10-B40	1
Fagron	Cholesterol	13F10-B40-289016	2
Fagron	Cholesterol	13G10-N11	3
Fagron	Cholesterol	14B27-B05	2
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293548	3
Fagron	Cholesterol	14B27-B05-293550	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02	1
Fagron	Cholesterol	14G04-B02-300830	2
Fagron	Cholesterol	14G04-B02-300831	1
Fagron	Cholesterol	15B09	1
Fagron	Cholesterol	15B09-B02	1
Fagron	Cholesterol	15B09-B02-308259	4
Fagron	Cholesterol	15B09-B02-308847	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05_316721	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312377	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-312378	1
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-314182	2
Fagron	Cholesterol	15G31-B05-316721	3
Fagron	Cholesterol	15J23-B03	1
Fagron	Cholesterol	15J23B03320483	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-320483	5
Fagron	Cholesterol	15J23B03322902	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-322902	1
Fagron	Cholesterol	15j23-B03-325106	1
Fagron	Cholesterol	15J23B03325106	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-325106	4
Fagron	Cholesterol	15J23B03328249	1
Fagron	Cholesterol	15J23-B03-328249	2
Fagron	Cholesterol	16G05-B03	1
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331396	2
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-331397	1
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-333996	2
Fagron	Cholesterol	16G05-B03-334366	1
Fagron	Cholesterol	16GB05-B03	1
Fagron	Cholesterol	17E17-B05	2
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-337588	5
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339074	5
Fagron	Cholesterol	17E17-B05-339075	2
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-343922	3
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-343923	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-345814	2
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-348760	2
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-348761	3
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-348762	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-349922	1
Fagron	Cholesterol	17K16B11350557	1
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-350557	6
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-352718	8
Fagron	Cholesterol	17K16-B11-355385	7
Fagron	Cholesterol	17k16-B11-43922	1
Fagron	Cholesterol	18I03-B06	1
Fagron	Cholesterol	18I03-B06-353374	2
Fagron	Cholesterol	18I03-B06-355386	1
Fagron	Cholesterol	18I03-B06-356700	1
Fagron	Cholesterol	19120B08200506	1
Fagron	Cholesterol	19120-B08-200506	2
Fagron	Cholesterol	19E20-B02-191413	1
Fagron	Cholesterol	19E20-B02-192819	2
Fagron	Cholesterol	19G12-B0313-194214	1
Fagron	Cholesterol	19g12-b13-194214	1
Fagron	Cholesterol	19G12-B13-194214	5
Fagron	Cholesterol	19G12-B13-194216	1
Fagron	Cholesterol	19I20-B08	1
Fagron	Cholesterol	19I20-B08-196479	3
Fagron	Cholesterol	19I20-B08-196480	1
Fagron	Cholesterol	19I20-B08-200506	2
Fagron	Cholesterol	19I20-B08-200559	1
Fagron	Cholesterol	19I20-B08-200561	3
Fagron	Cholesterol	19J18-B01-201136	4
Fagron	Cholesterol	19J18-B02	1
Fagron	Cholesterol	19J18B02196477	1
Fagron	Cholesterol	19J18-B02-196477	6
Fagron	Cholesterol	19J18-B02-201591	3
Fagron	Cholesterol	19l20-B08-196480	1
Fagron	Cholesterol	2013U-01270	1
Fagron	Cholesterol	20G08-0B02-202266	1
Fagron	Cholesterol	20G08-B02	1
Fagron	Cholesterol	20G08-B02-201946	1
Fagron	Cholesterol	20G08-B02-202265	2
Fagron	Cholesterol	20G08-B02-202266	3
Fagron	Cholesterol	20G08-BO2-201946	1
Fagron	Cholesterol	21C18-B01-213585	1
Fagron	Cholesterol	27212	1
Fagron	Cholesterol	30197	1
Fagron	Cholesterol	30969	2
Fagron	Cholesterol	31941	1
Fagron	Cholesterol	322124	1
Fagron	Cholesterol	34342	1
Fagron	Cholesterol	8J28-N10	1
Fagron	Cholesterol	B02_2022606	1
Fagron	Cholesterol	B02-2022606	4
Fargon/AllianceH.	Cholesterol	16G05-B03-328689	1
Fargon	Cholesterol	19G12-B13-194214	1
Noweda	Cholesterol	15358802	1
Noweda	Cholesterol	15J23-B03-320483	1
Noweda	Cholesterol	17K16-B11-343922	2
Noweda	Cholesterol	19194904	3
Phönix/Fargon	Cholesterol	17K16-B11-355385	1

- 182 432 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 486 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholesterol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	294	2	182 432

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholesterol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3243 % (> 98,3108 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21219	23760	6,81	125,81
22461	22461	0,00	127,06
22971	22461	21,12	124,82
23760	23760	0,00	124,45
23937	23760	21,25	125,11
25517	22461	8,33	125,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cholinchlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22639-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholinchlorid; Cholinii chloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cholinchlorid	5	4	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ammoniumchlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Betain-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methacholiniumchlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	112,46	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Cholinchlorid	162092	22639	40	20160801*
Caelo	Cholinchlorid	14273819	22663	40	20141002

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cholinchlorid	14273819	22734	40	20141002
Caelo	Cholinchlorid	16209209	23582	40	20160801
Caelo	Cholinchlorid	20001839	25557	40	20200721*
Caelo	Cholinchlorid	21002730	25853	50	20210908*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 451 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*.

- 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	Cholinchlorid	172053	23618	40
Caelo	Cholinchlorid	181082	24264	40
Caelo	Cholinchlorid	20003488	25662	40
Caelo	Cholinchlorid	22000199	25990	40
Caelo	Cholinchlorid	22000199	25990SI	10

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholinchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	250	0	133 451
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholinchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22639	22639	0,00	146,40
22663	22639	18,40	145,01
22734	25853	17,95	144,22
23582	22639	11,03	144,19
25557	25557	0,00	156,97
25853	25853	0,00	147,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cholinhydrogentartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20719-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cholinhydrogentartrat; Cholinii hyrogenotartras; Cholinium bitartaricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cholinhydrogentartrat	7	6	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	168,27	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1603044	22549	40	20160429*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1607020	22689	40	20160808*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1603044-01	23010	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1603044-01	23101	40	20160429
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1702005	23130	40	20170307*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1901053	24484	40	20190228*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	1910013	24922	40	20191107*
Euro OTC	Cholinhydrogenta…	2009020	25419	40	20200925*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1707023	23610	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1711022	23903	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1802008	23958	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	2006031	25303	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	2101036	25567	40
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	2110006	25872	50
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	2110006	25872SI	10

- 146 414 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag/ Euro OT	Cholinhydrogentartrat	1910013-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1309023-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1603044-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1607020-01	2
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1707023-01	1
Euro OTC	Cholinhydrogentartrat	1711022-01	1

- 182 720 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 615 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cholinhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	260	0	146 414
Typ C	0	8	0	182 720

Die Substanz/Substanzgruppe *Cholinhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22549	22549	0,00	278,22
22689	22689	0,00	280,86
23010	22549	5,18	280,99
23101	22549	5,03	279,64
23130	23130	0,00	298,41
24484	24484	0,00	286,67
24922	24922	0,00	289,76
25419	25419	0,00	292,47

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chondroitinsulfat-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`24283-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chondroitinsulfat-Natrium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chondroitinsulfat-Natrium	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	59,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Yino Pharma	Chondroitinsulfa…	YN010511806006	24284	40	20180912*
Yino Pharma	Chondroitinsulfa…	YN010511805005	24285	40	20180912*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 621 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Chondroitinsulfat-Natrium*.

- 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
Yino Pharma	Chondroitinsulfat-Natrium	YN010511806007	24283	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chondroitinsulfat-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chondroitinsulfat-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	133 621
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Chondroitinsulfat-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24284	24284	0,00	74,88
24285	24285	0,00	69,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ciclopirox-Olamin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20601-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciclopirox-Olamin; Ciclopirox olaminum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ciclopirox-Olamin	9	2	82

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	97,04	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	21298	40	AR-15-FG-016214-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655	60	AR-15-FG-014857-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147406	21655SI	60	AR-15-FG-014857-01
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991	60	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	21991SI	60	20150227
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011	40	20151201
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	23011SI	40	20151201
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	21218	40	20130117
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964	60	1608170
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302340	21964SI	60	1608170
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969	40	20160907
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108	40	20160907
Fagron	Ciclopirox-Olamin	20B24-F02-370988	25481	40	2102412
Fagron	Ciclopirox-Olamin	20B24-F02-370988	25481SI	40	2102412
Fagron	Ciclopirox-Olamin	21B03-B08-210563	25839	50	20210331
Fagron	Ciclopirox-Olamin	21B03-B08-210563	25839SI	70	20210331

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 800 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 132 901 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102	24280	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594	60
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	21594SI	60
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	22969SI†	40
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-324884	23108SI†	40

- 146 434 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 292 Spektren von 127 *Apo-Ident*-Kunden aus 86 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 82 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cael	Ciclopirox-Olamin	12040911	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040906	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12040911	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343201	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343203	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343208	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	13343209	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147402	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14147405	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14275802	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378801	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378802	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378803	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378804	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378805	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378806	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378809	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	14378810	9
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018802	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15018803	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15304407	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364402	6
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364404	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364405	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364407	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364408	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364409	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364412	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364414	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	15364416	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-337355	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118801	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118802	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118806	11
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118807	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118808	7
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17118811	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307402	6
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307403	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307405	5
Caelo	Ciclopirox-Olamin	173074055727	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307408	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	17307410	7
Caelo	Ciclopirox-Olamin	1810201	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102002	23
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102003	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102004	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	182102007	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210201	15
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210202	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210203	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210204	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210205	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210209	3
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18210210	13
Caelo	Ciclopirox-Olamin	18212003	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	1850000758	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	21000032002	4
Caelo	Ciclopirox-Olamin	21000032003	2
Caelo	Ciclopirox-Olamin	21000032008	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	21000032015	1
Caelo	Ciclopirox-Olamin	3200003	1
Caesar & Lorenz GmbH	Ciclopirox-Olamin	171188007	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Ciclopirox-Olamin	182102002	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Ciclopirox-Olamin	21000032007	4
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	17307405	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	17307407	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	17307410	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	182102002	5
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	182102003	3
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	18210201	2
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	18210205	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	18210210	3
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	21000032002	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	21000032010	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclopirox-Olamin	21000032012	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Ciclopirox-Olamin	18210205	1
Caesar & Loretz Hilden	Ciclopirox-Olamin	17307408	1
Caesar & Loretz Hilden	Ciclopirox-Olamin	182102002	1
Caesar & Loretz Hilden	Ciclopirox-Olamin	182102003	1
Cealo	Ciclopirox-Olamin	14147403	2
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	14378811	2
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	17118806	1
Euro OTC	Ciclopirox-Olamin	1718806	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	10L09-N03	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	11h03-n02	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	12G12-N09	2
Fagron	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14378806	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14E21-M05	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302339	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	16G26-B02-348603	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	19A21-B02-362290	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	20B24-F02-372655	1
Fagron	Ciclopirox-Olamin	A160013	1
Gehe	Ciclopirox-Olamin	14E21-M04	1
Gehe	Ciclopirox-Olamin	14F13-B03-302339	1
GEHE	Ciclopirox-Olamin	15364405	1
Gehe	Ciclopirox-Olamin	17118808	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12040911	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	12B22-N03	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	17307404	1
Noweda	Ciclopirox-Olamin	18210204	1
Pharmachem	Ciclopirox-Olamin	17118808	1
Phoenix	Ciclopirox-Olamin	15364412	1
Phönix	Ciclopirox-Olamin	13A16-N04	1
Phönix	Ciclopirox-Olamin	17307410	1
Phönix	Ciclopirox-Olamin	18210209	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Ciclopirox-Olamin	18210210	2
Sanacorp	Ciclopirox-Olamin	17118806	1
Sanacorp	Ciclopirox-Olamin	19A21-B02-362290	1

- 182 436 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 535 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciclopirox-Olamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	800	0	132 901
Typ B	0	240	0	146 434
Typ C	0	286	6	182 436

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciclopirox-Olamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,9452 % (> 96,9178 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21218	21964	6,98	186,54
21298	21298	0,00	163,04
21655	21655	0,00	170,89
21964	21964	0,00	189,79
21991	21298	8,08	163,67
22969	21964	7,63	184,29
23011	21298	6,70	156,08
23108	21964	6,80	185,60
25481	25481	0,00	145,82
25839	21655	67,64	166,79

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ciclosporin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20941-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciclosporin; Ciclosporinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ciclosporin	7	4	81

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiolvalerat	103,19	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ciclosporin	13148604	21474	60	1412541
Caelo	Ciclosporin	13148604	21475	60	20130613
Caelo	Ciclosporin	173327	24401	35	20180111*
Caelo	Ciclosporin	192538	25200	40	20191107*
Euro OTC	Ciclosporin	2002031	25356	40	20200825*
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	20941	40	1402057
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671	42	1508429
Fagron	Ciclosporin	18G30_B04-354759	24441	40	20181115
Fagron	Ciclosporin	20B13-F03-368652	25182	40	20200313

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 397 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 304 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 203 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ciclosporin	12317707	21082	30
Caelo	Ciclosporin	15278907	22966	40
Caelo	Ciclosporin	171583	23669	40
Fagron	Ciclosporin	16C09-B02-325955	23521	30
Caelo	Ciclosporin	173327	24401†	5
Euro OTC	Ciclosporin	2002031	25356SI†	40
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	21671†	18

- 146 471 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 299 Spektren von 121 *Apo-Ident*-Kunden aus 88 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin*.

†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.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 81 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ciclosporin	12165602	3
Caelo	Ciclosporin	12165603	2
Caelo	Ciclosporin	12317702	2
Caelo	Ciclosporin	12317703	1
Caelo	Ciclosporin	12317707	4
Caelo	Ciclosporin	13031303	1
Caelo	Ciclosporin	13031801	1
Caelo	Ciclosporin	13148604	2
Caelo	Ciclosporin	13148606	6
Caelo	Ciclosporin	13346803	3
Caelo	Ciclosporin	13346808	1
Caelo	Ciclosporin	13A28-N04	4
Caelo	Ciclosporin	13D26-N07	4
Caelo	Ciclosporin	14199104	3
Caelo	Ciclosporin	14A15-No1	1
Caelo	Ciclosporin	15049703	4
Caelo	Ciclosporin	15278901	4
Caelo	Ciclosporin	15278902	2
Caelo	Ciclosporin	15278903	3
Caelo	Ciclosporin	15278904	5
Caelo	Ciclosporin	15278910	1
Caelo	Ciclosporin	15278913	1
Caelo	Ciclosporin	15D23-B05-308853	1
Caelo	Ciclosporin	17158303	7
Caelo	Ciclosporin	17158306	4
Caelo	Ciclosporin	17158309	5
Caelo	Ciclosporin	17332702	6
Caelo	Ciclosporin	17332703	3
Caelo	Ciclosporin	1733702	1
Caelo	Ciclosporin	18041817	1
Caelo	Ciclosporin	18136101	7
Caelo	Ciclosporin	18136104	14
Caelo	Ciclosporin	18136108	5
Caelo	Ciclosporin	19011301	1
Caelo	Ciclosporin	19055803	1
Caelo	Ciclosporin	19055804	18
Caelo	Ciclosporin	19055805	12
Caelo	Ciclosporin	19055808	2
Caelo	Ciclosporin	192538002	4
Caelo	Ciclosporin	192538005	1
Caelo	Ciclosporin	192538007	3
Caelo	Ciclosporin	21000144002	1
Caelo	Ciclosporin	21A25-F02-376839	1
Caelo	Ciclosporin	29689114C22B02	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Ciclosporin	192538002	1
Caesar & Loretz GmbH/ph...	Ciclosporin	192538002	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	17332702	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	18136104	6
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	19055804	1
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	19055805	8
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	192538002	9
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	192538007	4
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	21000144002	3
Caesar & Loretz GmbH	Ciclosporin	F06-3712702	1
Caesar & Loretz	Ciclosporin	17158306	1
Concord Biotech Ltd./ N...	Ciclosporin	14G22-B02-296891	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ciclosporin	10J18-N06	1
Fagron	Ciclosporin	1103531	1
Fagron	Ciclosporin	11K17-N13	1
Fagron	Ciclosporin	12E31-N02	7
Fagron	Ciclosporin	13414038	1
Fagron	Ciclosporin	13417083	2
Fagron	Ciclosporin	13420003	1
Fagron	Ciclosporin	13420023	3
Fagron	Ciclosporin	13420107	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-n04	1
Fagron	Ciclosporin	13A28-N04	4
Fagron	Ciclosporin	13B19N02	2
Fagron	Ciclosporin	13B19-N02	3
Fagron	Ciclosporin	13d026N07	1
Fagron	Ciclosporin	13D26-N07	10
Fagron	Ciclosporin	13H19_N09	1
Fagron	Ciclosporin	13H19-N09	4
Fagron	Ciclosporin	14/18-B02-300180	1
Fagron	Ciclosporin	14718-b02-300180	1
Fagron	Ciclosporin	14a15-n01	1
Fagron	Ciclosporin	14A15-N01	3
Fagron	Ciclosporin	14g22-b02-296891	1
Fagron	Ciclosporin	14G22-B02-296891	5
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05	2
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-307217	1
Fagron	Ciclosporin	15D23-B05-308853	7
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14	1
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-316270	2
Fagron	Ciclosporin	15F29B14316270	1
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14-316270	1
Fagron	Ciclosporin	15F29-B14-321791	1
Fagron	Ciclosporin	15f29-b14-325654	1
Fagron	Ciclosporin	16121401	1
Fagron	Ciclosporin	18136104	1
Fagron	Ciclosporin	18A18-B07-344620	2
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04	1
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04-0001	1
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04-354758	1
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04-354759	4
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04-3568304	1
Fagron	Ciclosporin	18G30-B04-358809	3
Fagron	Ciclosporin	20E08-F06-371272	2
Fagron	Ciclosporin	25051302	1
Fagron	Ciclosporin	59865-13-3	1
Fargon/Gehe	Ciclosporin	18A18-B07-344620	1
Fargon	Ciclosporin	13D26-No7	1
Gehe	Ciclosporin	17158303	1
Gehe	Ciclosporin	17158306	1
Gehe	Ciclosporin	17332702	1
Gehe	Ciclosporin	17332703	1
Gehe	Ciclosporin	18136101	1
Gehe	Ciclosporin	18136104	1
Medisca/Ortscheidt	Ciclosporin		1
Ortscheid 21.10.2021	Ciclosporin		1
Phoenix	Ciclosporin	17158303	1
Phönix	Ciclosporin	13D26-N07	1
VDL	Ciclosporin	13D26-N07	1

- 182 429 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 535 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciclosporin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	397	0	133 304
Typ B	0	203	0	146 471
Typ C	0	297	2	182 429

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciclosporin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4887 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0443 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3311 % (> 98,3278 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20941	20941	0,00	122,96
21474	21474	0,00	132,67
21475	21474	2,88	132,50
21671	21671	0,00	124,83
24401	24401	0,00	132,09
24441	21474	16,01	131,49
25182	20941	13,38	125,55
25200	25200	0,00	130,81
25356	25356	0,00	117,35

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ciprofloxacinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20945-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ciprofloxacinhydrochlorid; Ciprofloxacini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ciprofloxacinhydrochlorid	5	2	10

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ofloxacin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	121,00	–
⋮	⋮	⋮
Chininhydrochlorid	>50	155,43
Natriumcitrat	>50	212,91
Methoxsalen	>50	240,39
Capsaicin	>50	304,25
Pyridoxal-5-phosphat	>50	341,30
Oxybutyninhydrochlorid	>50	349,53
Levocarnitin	>50	385,47
Prednicarbat, mikronisiert	>50	409,85
Heparin-Natrium	>50	423,86
Cyproteronacetat	>50	481,74
Triclosan	>50	803,65
Tetracain	>50	843,60
Amitriptylinhydrochlorid	>50	940,94
Alfatradiol	>50	1043,25
Norethisteronacetat	>50	1195,02
Saccharose	>50	1242,26

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Valin	>50	1300,41
Amifampridin	>50	1907,25

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	12B08-N03	20945	40	1401421
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	14B25-B02	21254	40	20140324
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	16B17-B05-341882	23938	40	20160302
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	18F27-B01-353346	24581	40	20180814
Fagron	Ciprofloxacinhyd…	20G01-F04-373719	25719	50	20200924

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 133 491 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ciprofloxacinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	22755	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	17K09-B02-345976	23991	40
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	23568	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid*.

- 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	Ciprofloxacinhydrochlorid	16B17-B05-324218	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14/15-B08-303363	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291783	2
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14B25-B02-291-783	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14I15-B08-303363	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	14l15-B08	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	15D07-B01-312864	1
Fagron	Ciprofloxacinhydrochlorid	17K09-B02-345976	1
Fargon/Anzag	Ciprofloxacinhydrochlorid	F04-3737109	1

- 182 717 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 611 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ciprofloxacinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	210	0	133 491
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	11	0	182 717

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Ciprofloxacinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20945	20945	0,00	207,14
21254	20945	13,17	202,72
23938	20945	36,04	194,32
24581	20945	21,02	199,36
25719	20945	31,89	196,87

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Citronensäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20019-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure; Acidum citricum; Acidum citricum anhydricum; Citronensäure, wasserfrei

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Citronensäure	7	17	547

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Citronensäure-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tranexamsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	114,45	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Citronensäure	11380204	20682	40	20120127
Caelo	Citronensäure	12043112	20683	40	20120229
Caelo	Citronensäure	13396502	21455	60	20140110
Caelo	Citronensäure	13243213	21487	40	20130821

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Citronensäure	160386	22463	60	20160315*
Fagron	Citronensäure	12F18-N03	20706	40	20120628
Fagron	Citronensäure	13G24-N13	20913	40	20130827

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 840 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure	160387	22478	60
Caelo	Citronensäure	162086	22620	40
Caelo	Citronensäure	162154	22622	40
Caelo	Citronensäure	171627	23303	40
Caelo	Citronensäure	171626	23421	40
Caelo	Citronensäure	180976	24034	40
Caelo	Citronensäure	181292	24232	40
Caelo	Citronensäure	183121	24366	40
Caelo	Citronensäure	183071	24367	40
Caelo	Citronensäure	192036	24740	40
Caelo	Citronensäure	192073	24744	40
Caelo	Citronensäure	21000543	25631	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure	21000544	25635	40
Caelo	Citronensäure	21002657	25855	50
Caelo	Citronensäure	22000645	26122	40
Euro OTC	Citronensäure	2112002	25947	40
Fagron	Citronensäure	21F11-B04-213849	26146	40
Caelo	Citronensäure	171626	23648	40
Caelo	Citronensäure	171627	23677	40
Caelo	Citronensäure	22000645	26122SI	20
Euro OTC	Citronensäure	2112002	25947SI	10
Fagron	Citronensäure	21F11-B04-213849	26146SI	20

- 145 834 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3434 Spektren von 950 *Apo-Ident*-Kunden aus 565 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 542 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Citronensäure	13K18-B34-291523	1
12.12.2016 Phoenix 4,59EUR	Citronensäure	15088008	1
A.H. 08.06.13 ek: 6,92EUR	Citronensäure	13050604	1
AHD	Citronensäure	13050607	1
AHD	Citronensäure	13396502	1
AHD	Citronensäure	15063218	1
AHD	Citronensäure	17329511	2
AHD	Citronensäure	20000886003	1
ALH	Citronensäure	L1508013-01	1
Alliance Health 03.06.2...	Citronensäure	13K18-B34	1
Alliance Healthcare	Citronensäure	12043123	1
ALLIANCE HEALTHCARE	Citronensäure	19003185	1
Anzag	Citronensäure	10049712	1
Anzag	Citronensäure	10049713	1
anzag	Citronensäure	13175409	1
Anzag	Citronensäure	192073009	2
Anzag	Citronensäure	6494061	1
apomix	Citronensäure	16208612	2
Audor Pharma	Citronensäure	PA201	1
Beyvers	Citronensäure	16038606	1
Bombastus	Citronensäure	12250004-3-0	1
Bombastus	Citronensäure	13396502	1
Bombastus	Citronensäure	17162601	2
Bombastus	Citronensäure	17162602	1
Bombastus	Citronensäure	18097060	1
Bombastus	Citronensäure	20002872	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Citronensäure	272757	2
Caelo	Citronensäure		8
Caelo	Citronensäure	10049716	1
Caelo	Citronensäure	1015U-01024	1
Caelo	Citronensäure	10182420	1
Caelo	Citronensäure	1044905	1
Caelo	Citronensäure	1072015B	1
Caelo	Citronensäure	11066806	1
Caelo	Citronensäure	11159801	2
Caelo	Citronensäure	11159817	1
Caelo	Citronensäure	11159821	1
Caelo	Citronensäure	11159824	1
Caelo	Citronensäure	11178303	5
Caelo	Citronensäure	11189817	1
Caelo	Citronensäure	11380204	5
Caelo	Citronensäure	11380208	1
Caelo	Citronensäure	11380213	1
Caelo	Citronensäure	11380215	3
Caelo	Citronensäure	11380217	2
Caelo	Citronensäure	1150817/16208614	1
Caelo	Citronensäure	1155609	2
Caelo	Citronensäure	1172673	1
Caelo	Citronensäure	1175409	2
Caelo	Citronensäure	1181765	2
Caelo	Citronensäure	11C24-N02	1
Caelo	Citronensäure	11C24-N03	1
Caelo	Citronensäure	11K07-N01	1
Caelo	Citronensäure	11K11-N02	1
Caelo	Citronensäure	12043105	2
Caelo	Citronensäure	12043110	4
Caelo	Citronensäure	12043112	3
Caelo	Citronensäure	12043113	3
Caelo	Citronensäure	12043118	3
Caelo	Citronensäure	12043119	1
Caelo	Citronensäure	12043120	5
Caelo	Citronensäure	12043123	6
Caelo	Citronensäure	12043124	3
Caelo	Citronensäure	12156801	2
Caelo	Citronensäure	12156803	8
Caelo	Citronensäure	12156804	3
Caelo	Citronensäure	12156811	11
Caelo	Citronensäure	12156812	4
Caelo	Citronensäure	12156818	1
Caelo	Citronensäure	12156822	2
Caelo	Citronensäure	12156823	4
Caelo	Citronensäure	12156824	5
Caelo	Citronensäure	12156827	1
Caelo	Citronensäure	12156830	1
Caelo	Citronensäure	12156832	7
Caelo	Citronensäure	121568704	1
Caelo	Citronensäure	12175708	3
Caelo	Citronensäure	12175711	1
Caelo	Citronensäure	12175716	2
Caelo	Citronensäure	12175717	1
Caelo	Citronensäure	12175718	1
Caelo	Citronensäure	1218A-01024	2
Caelo	Citronensäure	1230616	1
Caelo	Citronensäure	12353613	1
Caelo	Citronensäure	12B01-N01	5
Caelo	Citronensäure	13011801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	13031502	1
Caelo	Citronensäure	13050601	9
Caelo	Citronensäure	13050604	13
Caelo	Citronensäure	13050606	2
Caelo	Citronensäure	13050607	9
Caelo	Citronensäure	13050610	6
Caelo	Citronensäure	13050611	6
Caelo	Citronensäure	13050613	18
Caelo	Citronensäure	13050614	7
Caelo	Citronensäure	13050617	12
Caelo	Citronensäure	13050618	3
Caelo	Citronensäure	13050621	2
Caelo	Citronensäure	13050622	7
Caelo	Citronensäure	13050623	2
Caelo	Citronensäure	13050623-3376319052	1
Caelo	Citronensäure	13050624	1
Caelo	Citronensäure	1305601	1
Caelo	Citronensäure	13061502	1
Caelo	Citronensäure	1306911	1
Caelo	Citronensäure	130-7612	1
Caelo	Citronensäure	13157404	1
Caelo	Citronensäure	13175402	3
Caelo	Citronensäure	13175403	14
Caelo	Citronensäure	13175404	4
Caelo	Citronensäure	13175405	5
Caelo	Citronensäure	13175406	3
Caelo	Citronensäure	13175409	20
Caelo	Citronensäure	13175410	4
Caelo	Citronensäure	13175411	10
Caelo	Citronensäure	13175414	2
Caelo	Citronensäure	13175426	4
Caelo	Citronensäure	13243005	1
Caelo	Citronensäure	13243201	17
Caelo	Citronensäure	13243202	10
Caelo	Citronensäure	13243208	2
Caelo	Citronensäure	13243210	10
Caelo	Citronensäure	13243213	21
Caelo	Citronensäure	13243214	15
Caelo	Citronensäure	13243216	11
Caelo	Citronensäure	13243217	6
Caelo	Citronensäure	13243218	9
Caelo	Citronensäure	13243219	4
Caelo	Citronensäure	13243220	2
Caelo	Citronensäure	13243221	8
Caelo	Citronensäure	13243222	1
Caelo	Citronensäure	13243224	2
Caelo	Citronensäure	13243225	4
Caelo	Citronensäure	13243229	2
Caelo	Citronensäure	133243218	1
Caelo	Citronensäure	13396502	3
Caelo	Citronensäure	13396504	3
Caelo	Citronensäure	13396505	3
Caelo	Citronensäure	13396506	1
Caelo	Citronensäure	13396515	2
Caelo	Citronensäure	1380208	1
Caelo	Citronensäure	1396505	1
Caelo	Citronensäure	13A04-N04	4
Caelo	Citronensäure	13D29-N02	1
Caelo	Citronensäure	13G24N13	2
Caelo	Citronensäure	13G24-N13	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	13K18-B34	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-288371TEST	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-288372	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291520	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291522	1
Caelo	Citronensäure	13K18-B34-291523	2
Caelo	Citronensäure	14041506	1
Caelo	Citronensäure	14071501	1
Caelo	Citronensäure	14162701	1
Caelo	Citronensäure	14186301	22
Caelo	Citronensäure	14186302	14
Caelo	Citronensäure	14186312	16
Caelo	Citronensäure	14186313	11
Caelo	Citronensäure	14186314	4
Caelo	Citronensäure	1418E-01024	1
Caelo	Citronensäure	14E06-B07	1
Caelo	Citronensäure	14G04-B09	1
Caelo	Citronensäure	14G04-B09-293874	2
Caelo	Citronensäure	14G04-B09-293876	4
Caelo	Citronensäure	14G04B09293877	1
Caelo	Citronensäure	14K05-B04-302815	1
Caelo	Citronensäure	1501-B06-324348	1
Caelo	Citronensäure	15044901	8
Caelo	Citronensäure	15044902	4
Caelo	Citronensäure	15044903	5
Caelo	Citronensäure	15044904	10
Caelo	Citronensäure	15044905	10
Caelo	Citronensäure	15063003	26
Caelo	Citronensäure	15063003-20160615Ma1	1
Caelo	Citronensäure	15063006	5
Caelo	Citronensäure	150632	1
Caelo	Citronensäure	15063202	1
Caelo	Citronensäure	15063203	15
Caelo	Citronensäure	15063204	14
Caelo	Citronensäure	15063205	3
Caelo	Citronensäure	15063206	23
Caelo	Citronensäure	15063211	5
Caelo	Citronensäure	15063213	25
Caelo	Citronensäure	15063214	8
Caelo	Citronensäure	15063217	12
Caelo	Citronensäure	15063218	11
Caelo	Citronensäure	15087510	1
Caelo	Citronensäure	15087902	3
Caelo	Citronensäure	15087903	19
Caelo	Citronensäure	15087904	1
Caelo	Citronensäure	15088008	2
Caelo	Citronensäure	15088016	4
Caelo	Citronensäure	15088017	2
Caelo	Citronensäure	15091401	1
Caelo	Citronensäure	15124202	1
Caelo	Citronensäure	15124301	10
Caelo	Citronensäure	15124303	1
Caelo	Citronensäure	1516Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	15185320	1
Caelo	Citronensäure	15214301	1
Caelo	Citronensäure	15G16-B01-330449	3
Caelo	Citronensäure	15G16-B01-330450	1
Caelo	Citronensäure	16004701	21
Caelo	Citronensäure	16004702	27
Caelo	Citronensäure	16004705	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	16004706	23
Caelo	Citronensäure	16038602	3
Caelo	Citronensäure	16038603	5
Caelo	Citronensäure	16038604	9
Caelo	Citronensäure	16038606	22
Caelo	Citronensäure	16038607	7
Caelo	Citronensäure	16038608	14
Caelo	Citronensäure	16038613	10
Caelo	Citronensäure	16038614	5
Caelo	Citronensäure	16038617	2
Caelo	Citronensäure	16038621	17
Caelo	Citronensäure	16038622	8
Caelo	Citronensäure	16038701	5
Caelo	Citronensäure	16038704	11
Caelo	Citronensäure	16038707	11
Caelo	Citronensäure	16038708	10
Caelo	Citronensäure	16038709	6
Caelo	Citronensäure	16038710	3
Caelo	Citronensäure	16038712	7
Caelo	Citronensäure	16038713	1
Caelo	Citronensäure	160607AC	1
Caelo	Citronensäure	160614	1
Caelo	Citronensäure	160808/3	1
Caelo	Citronensäure	16088607	1
Caelo	Citronensäure	1620610	1
Caelo	Citronensäure	16206813	1
Caelo	Citronensäure	16208605	16
Caelo	Citronensäure	162086055525	1
Caelo	Citronensäure	16208606	31
Caelo	Citronensäure	16208607	32
Caelo	Citronensäure	16208608	6
Caelo	Citronensäure	16208610	12
Caelo	Citronensäure	16208612	25
Caelo	Citronensäure	16208613	13
Caelo	Citronensäure	16208614	54
Caelo	Citronensäure	16208615	3
Caelo	Citronensäure	162088606	1
Caelo	Citronensäure	162154	1
Caelo	Citronensäure	16215403	3
Caelo	Citronensäure	16215405	6
Caelo	Citronensäure	16215408	6
Caelo	Citronensäure	16215409	10
Caelo	Citronensäure	170607C/16208605	1
Caelo	Citronensäure	17071301	1
Caelo	Citronensäure	17161601	1
Caelo	Citronensäure	17162601	34
Caelo	Citronensäure	17162602	27
Caelo	Citronensäure	17162603	8
Caelo	Citronensäure	17162604	3
Caelo	Citronensäure	1716262601	1
Caelo	Citronensäure	17162701	29
Caelo	Citronensäure	17162702	11
Caelo	Citronensäure	17162706	1
Caelo	Citronensäure	1716271	1
Caelo	Citronensäure	171652601	1
Caelo	Citronensäure	173295002	1
Caelo	Citronensäure	17329502	18
Caelo	Citronensäure	17329503	5
Caelo	Citronensäure	17329504	2
Caelo	Citronensäure	17329511	10

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	17329512	3
Caelo	Citronensäure	17329513	3
Caelo	Citronensäure	177162601	1
Caelo	Citronensäure	17E15-B04-335435	1
Caelo	Citronensäure	17E15-B04-339371	1
Caelo	Citronensäure	180257004	1
Caelo	Citronensäure	18025701	46
Caelo	Citronensäure	18025702	53
Caelo	Citronensäure	18025704	20
Caelo	Citronensäure	180257045617	1
Caelo	Citronensäure	18025801	29
Caelo	Citronensäure	18025802	6
Caelo	Citronensäure	180297609	1
Caelo	Citronensäure	18091409	1
Caelo	Citronensäure	18097202	1
Caelo	Citronensäure	18097601	44
Caelo	Citronensäure	18097602	14
Caelo	Citronensäure	18097603	22
Caelo	Citronensäure	18097604	1
Caelo	Citronensäure	18097606	18
Caelo	Citronensäure	18097607	18
Caelo	Citronensäure	18097609	32
Caelo	Citronensäure	18097610	1
Caelo	Citronensäure	18097611	18
Caelo	Citronensäure	18097615	1
Caelo	Citronensäure	18111704	1
Caelo	Citronensäure	1812104	1
Caelo	Citronensäure	1812905	1
Caelo	Citronensäure	18129204	1
Caelo	Citronensäure	18129205	35
Caelo	Citronensäure	18129206	4
Caelo	Citronensäure	18129207	5
Caelo	Citronensäure	183006905	1
Caelo	Citronensäure	18306902	34
Caelo	Citronensäure	18306903	25
Caelo	Citronensäure	18306905	44
Caelo	Citronensäure	18306905P-190531-4	1
Caelo	Citronensäure	18306906	48
Caelo	Citronensäure	18306908	9
Caelo	Citronensäure	18306909	32
Caelo	Citronensäure	18306911	60
Caelo	Citronensäure	18306913	2
Caelo	Citronensäure	183069606	1
Caelo	Citronensäure	18306999	1
Caelo	Citronensäure	18307102	10
Caelo	Citronensäure	18307104	12
Caelo	Citronensäure	1831209	1
Caelo	Citronensäure	18312102	3
Caelo	Citronensäure	18312104	15
Caelo	Citronensäure	18312107	1
Caelo	Citronensäure	18312109	9
Caelo	Citronensäure	1836911	1
Caelo	Citronensäure	18F25-B02	1
Caelo	Citronensäure	18F25-B02-351453	1
Caelo	Citronensäure	18F25-B02-351454	1
Caelo	Citronensäure	19041304	1
Caelo	Citronensäure	19041305	1
Caelo	Citronensäure	1917A-01024	1
Caelo	Citronensäure	192036002	2
Caelo	Citronensäure	192036003	18

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	1920366003	1
Caelo	Citronensäure	192037005	1
Caelo	Citronensäure	192073002	27
Caelo	Citronensäure	192073003	14
Caelo	Citronensäure	192073003P-200602-1	1
Caelo	Citronensäure	192073004	39
Caelo	Citronensäure	192073005	24
Caelo	Citronensäure	192073005P-200507-3	1
Caelo	Citronensäure	192073005P-200609-5	1
Caelo	Citronensäure	192073009	15
Caelo	Citronensäure	192073010	2
Caelo	Citronensäure	200000886003	1
Caelo	Citronensäure	200008860003	1
Caelo	Citronensäure	20000886001	1
Caelo	Citronensäure	20000886002	21
Caelo	Citronensäure	20000886003	46
Caelo	Citronensäure	20000886007	15
Caelo	Citronensäure	20000886009	19
Caelo	Citronensäure	20000886012	1
Caelo	Citronensäure	20003515003	7
Caelo	Citronensäure	20003515008	2
Caelo	Citronensäure	2000886007	1
Caelo	Citronensäure	20060912-3	1
Caelo	Citronensäure	20151112-1	1
Caelo	Citronensäure	2017-04-18AVLu	1
Caelo	Citronensäure	20170728/Ma1	1
Caelo	Citronensäure	2019Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	2051703	1
Caelo	Citronensäure	2071303	1
Caelo	Citronensäure	210000200004	1
Caelo	Citronensäure	21000020004	1
Caelo	Citronensäure	2100054002	1
Caelo	Citronensäure	21000543002	5
Caelo	Citronensäure	21000543003	11
Caelo	Citronensäure	21000543005	7
Caelo	Citronensäure	21000543006	1
Caelo	Citronensäure	21000543011	1
Caelo	Citronensäure	21000544001	4
Caelo	Citronensäure	21000544002	19
Caelo	Citronensäure	21000544004	4
Caelo	Citronensäure	21000544006	2
Caelo	Citronensäure	21531	1
Caelo	Citronensäure	2317M-01024	1
Caelo	Citronensäure	2317Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	24021502	1
Caelo	Citronensäure	26051803	1
Caelo	Citronensäure	26071701	1
Caelo	Citronensäure	26111301	1
Caelo	Citronensäure	2617Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	27091303	1
Caelo	Citronensäure	2716A-01024	1
Caelo	Citronensäure	2789	1
Caelo	Citronensäure	28021405	1
Caelo	Citronensäure	28051401	1
Caelo	Citronensäure	3091701	1
Caelo	Citronensäure	3275	1
Caelo	Citronensäure	4918Q-01024	1
Caelo	Citronensäure	501170606	1
Caelo	Citronensäure	5041802	1
Caelo	Citronensäure	5315I-01024	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure	6071713	1
Caelo	Citronensäure	6498011	2
Caelo	Citronensäure	713I-01024	1
Caelo	Citronensäure	7808	2
Caelo	Citronensäure	8031702	1
Caelo	Citronensäure	8306911	1
Caelo	Citronensäure	9158408	1
Caelo	Citronensäure	9199105	1
Caelo	Citronensäure	9494185	1
Caelo	Citronensäure	A-040513-1	1
Caelo	Citronensäure	jjjjjj	1
Caelo	Citronensäure	L130404202	1
Caelo	Citronensäure	L1508013-01	1
Caelo	Citronensäure	L1609021-01	3
Caelo	Citronensäure	L1805017-03	2
Caelo	Citronensäure	P-12061921/18097611	1
Caelo	Citronensäure	P-12081922/18312102	1
Caelo	Citronensäure	P170612AC06/19	1
Caelo	Citronensäure	xxxx	1
Caelo	Citronensäure	xxxxxx	1
Caeolo/Gehe	Citronensäure	15044903	3
Caesar & Lorenz GmbH	Citronensäure	16004706	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	16208614	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	15063203	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	192073002	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	21000543003	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	18306906	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	18025702	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	18097609	2
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	18097611	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	192073003	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	192073005	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Citronensäure	18306905	1
Caesar & Loretz GmbH/ AEP	Citronensäure	192073003	1
Caesar & Loretz GmbH/ A…	Citronensäure	17162712	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Citronensäure	18306909	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Citronensäure	192073009	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Citronensäure	192073005	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Citronensäure	18306906	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Citronensäure	192073005	2
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Citronensäure	192073009	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	18129211	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	18306905	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	18306911	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	18307104	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	18312107	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	192073005	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	192073009	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	20000886007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure	20003515003	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Citronensäure	21000544001	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Citronensäure	19073004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Citronensäure	192073009	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Citronensäure	20000886003	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Citronensäure	18306909	2
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Citronensäure	18306911	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Citronensäure	18306906	2
Caesar & Loretz GmbH/No…	Citronensäure	18306908	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Citronensäure	21000544002	2
Caesar & Loretz GmbH/P	Citronensäure	192073002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	18097611	3
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	18306905	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	21000543006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	18097606	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	18306908	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	18307104	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	192073002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	20000886007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	20000886009	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Citronensäure	192073002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sana	Citronensäure	20000886009	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Citronensäure	192036009	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Citronensäure	18306909	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Citronensäure	192073003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Citronensäure	21000544002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sani	Citronensäure	20003515003	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	13243201	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	13243214	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	15063003	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	15063203	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	16208614	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	17162602	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	17162701	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	17329502	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18097606	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18097611	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18129204	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18129205	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18129207	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306902	4
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306903	7
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306904	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306905	13
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306906	12
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306908	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306909	11
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18306911	11
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18307102	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18307104	4
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18312104	4
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18312109	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18F25-B02	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	18F25-B02_351454	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192036003	12
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192036004	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192073002	7
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192073003	3
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192073004	5
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192073005	7
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192073009	5
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	192073010	3
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	19H23-B07	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	20000886002	10
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	20000886003	5
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	20000886007	4
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	20000886009	6
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	20003515003	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	21000020004	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	21000543002	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	21000543003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	21000543005	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	21000544002	7
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	21000544004	4
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure	21000544006	3
Caesar & Loretz Hilden	Citronensäure	18312104	1
Caesar & Loretz Hilden	Citronensäure	18312109	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Citronensäure	12156812	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Citronensäure	20003515003	1
Caesar & Loretz/Noweda	Citronensäure	20003515003	1
Caesar & Loretz	Citronensäure	15087904	2
Caesar & Loretz	Citronensäure	16038613	1
Caesar & Loretz	Citronensäure	18097603	1
Caesar & Loretz	Citronensäure	18307102	1
Caesar und Loretz	Citronensäure	18306911	1
Caesar&Lorenz	Citronensäure	21000544002	1
Caesar&Loretz GmbH,16.0...	Citronensäure	16004706	1
Caesar&Loretz GmbH	Citronensäure	15063213	1
Caesar&Loretz GmbH	Citronensäure	16038604	1
Caesar&loretz,Phoenix	Citronensäure	13243201	1
Caesar&Loretz/Geilenkir...	Citronensäure	18312104	1
Caesar/Lorenz	Citronensäure	13050610	1
Caleo/ Noweda	Citronensäure	18097607	1
Caleo/Fiebig	Citronensäure	18025704	1
Caleo	Citronensäure	16038613	1
Caolo- Noweda	Citronensäure	15063213	1
Cealo / Otto Geilenkirc...	Citronensäure	18306909	1
Cealo/AHD	Citronensäure	16038704	1
Cealo/Anzag	Citronensäure	16208607	1
Cealo/Gehe	Citronensäure	14186301	6
Cealo/Sanacorp	Citronensäure	17329502	1
Cealo	Citronensäure	16004701	1
Cordes/Noweda	Citronensäure	16208607	1
E Plus	Citronensäure	16208613	1
Ebert & Jacobi 12.07...	Citronensäure	1506214	1
Ebert & Jacobi	Citronensäure	16215403	1
Ebert & Jacobi	Citronensäure	6493071	1
Ebert-Jacobi	Citronensäure	16208607	1
Eu Rho	Citronensäure	L1202001-01	1
EuRho/Alliance Healthcare	Citronensäure	L1609021-02	1
EuRho/Phönix	Citronensäure	L1408011-02	1
EuRho	Citronensäure	L1503027-02	2
euro / Phoenix 19.02.2018	Citronensäure	l1609021	1
Euro OTC	Citronensäure		6
Euro OTC	Citronensäure	1011047-03	2
Euro OTC	Citronensäure	1018M-01024	1
Euro OTC	Citronensäure	13175410	1
Euro OTC	Citronensäure	13396515	1
Euro OTC	Citronensäure	13K18-B34	1
Euro OTC	Citronensäure	1406014-02	1
Euro OTC	Citronensäure	150317-965	1
Euro OTC	Citronensäure	1505029B	1
Euro OTC	Citronensäure	16004702	1
Euro OTC	Citronensäure	16038713	1
Euro OTC	Citronensäure	17162601	2
Euro OTC	Citronensäure	17329502	1
Euro OTC	Citronensäure	702260	5
Euro OTC	Citronensäure	Intern-Ch1018M-01024	1
Euro OTC	Citronensäure	L1202001-01	5
Euro OTC	Citronensäure	L1202001-02	1
Euro OTC	Citronensäure	L130404201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Citronensäure	L1304042-01	2
Euro OTC	Citronensäure	L1304042-02	1
Euro OTC	Citronensäure	L1408011-01	2
Euro OTC	Citronensäure	L1408011-02	2
Euro OTC	Citronensäure	L1503027-01	1
Euro OTC	Citronensäure	L1503027-02	5
Euro OTC	Citronensäure	L1508013-01	3
Euro OTC	Citronensäure	L1508013-02	1
Euro OTC	Citronensäure	L1604061-02	5
Euro OTC	Citronensäure	l1604062-01	1
Euro OTC	Citronensäure	L160461-02	1
Euro OTC	Citronensäure	L1609021-01	6
Euro OTC	Citronensäure	L1609021-02	4
Euro OTC	Citronensäure	L1805017-01	2
Euro OTC	Citronensäure	L1812017-01	5
Euro OTC	Citronensäure	L2010013-01	1
Fagron	Citronensäure		1
Fagron	Citronensäure	100614d	1
Fagron	Citronensäure	10G21-N05	2
Fagron	Citronensäure	1151608	2
Fagron	Citronensäure	1155609	9
Fagron	Citronensäure	1156158	1
Fagron	Citronensäure	1172673	10
Fagron	Citronensäure	1181765	3
Fagron	Citronensäure	11C24-N02	3
Fagron	Citronensäure	11C24N022869/4250	1
Fagron	Citronensäure	11C24-N03	6
Fagron	Citronensäure	11H30-N05	1
Fagron	Citronensäure	11K07N01	1
Fagron	Citronensäure	11K07-N01	7
Fagron	Citronensäure	11K11-N02	2
Fagron	Citronensäure	11K11-N020444/1975	1
Fagron	Citronensäure	12175711	1
Fagron	Citronensäure	12801-N01	1
Fagron	Citronensäure	12b01-N01	1
Fagron	Citronensäure	12B01N01	1
Fagron	Citronensäure	12B01-N01	25
Fagron	Citronensäure	12B01-No1	1
Fagron	Citronensäure	12B01-NO1	1
Fagron	Citronensäure	12BO1-N01	1
Fagron	Citronensäure	12F06-M06	3
Fagron	Citronensäure	13804-N02	1
Fagron	Citronensäure	13A04N04	1
Fagron	Citronensäure	13A04-N04	13
Fagron	Citronensäure	13A-04-N04	2
Fagron	Citronensäure	13A04-N040019/4900	1
Fagron	Citronensäure	13A04-NO4	1
Fagron	Citronensäure	13B04-N01	1
Fagron	Citronensäure	13F12-N01	3
Fagron	Citronensäure	13F12-N08	1
Fagron	Citronensäure	13G04-N05	5
Fagron	Citronensäure	13G24-N13	6
Fagron	Citronensäure	13G24-N24	12
Fagron	Citronensäure	13G24-N240029/900	1
Fagron	Citronensäure	13G24-N240739/900	1
Fagron	Citronensäure	13H22-N09	2
Fagron	Citronensäure	13K18-B34	5
Fagron	Citronensäure	13K18-B34_291522	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288371	4
Fagron	Citronensäure	13k18-B34-288372	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288372	7
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-288373	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291071	4
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291072	2
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291519	5
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291520	4
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291521	4
Fagron	Citronensäure	13k18-b34-291522	1
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291522	5
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-291523	2
Fagron	Citronensäure	13K18-B34-293871	2
Fagron	Citronensäure	13L05-B02-296246	3
Fagron	Citronensäure	13L05B02296247	1
Fagron	Citronensäure	13L05-B02-309050	1
Fagron	Citronensäure	13L18-B39-289347	4
Fagron	Citronensäure	14b06-b07-293872	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07293872	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293872	4
Fagron	Citronensäure	14E06-B07293873	1
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293875	3
Fagron	Citronensäure	14E06-B07-293890	4
Fagron	Citronensäure	14E-06-B07-293890	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293874	11
Fagron	Citronensäure	14G04-b09-293876	1
Fagron	Citronensäure	14G04B09293876	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293876	4
Fagron	Citronensäure	14g04-b09293877	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-293877	12
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-296361	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-309707	1
Fagron	Citronensäure	14G04-B09-309836	3
Fagron	Citronensäure	14K05_B04_302815	1
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302815	5
Fagron	Citronensäure	14k05-b04-302816	1
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302816	6
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302817	2
Fagron	Citronensäure	14K05-B04-302826	1
Fagron	Citronensäure	15044902	1
Fagron	Citronensäure	15G16b01	1
Fagron	Citronensäure	15G16B01	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01	2
Fagron	Citronensäure	15G16-B01330449	2
Fagron	Citronensäure	15G16-B01-330449	12
Fagron	Citronensäure	15g16-b01-330450	2
Fagron	Citronensäure	15G16B01330450	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01330450	1
Fagron	Citronensäure	15G16-B01-330450	8
Fagron	Citronensäure	15G16-B01-330450	1
Fagron	Citronensäure	15l01-B06-324348	1
Fagron	Citronensäure	16072014B	1
Fagron	Citronensäure	16208607	1
Fagron	Citronensäure	1714Q1024	1
Fagron	Citronensäure	17E15-B04	2
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-335435	3
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-341741	1
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-345678	5
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-345679	1
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-347168	2
Fagron	Citronensäure	17E15-B04-347169	3
Fagron	Citronensäure	18F25-B02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Citronensäure	18F25-B02-351448	1
Fagron	Citronensäure	18F25-B02-351454	1
Fagron	Citronensäure	18F25-B02-355281	2
Fagron	Citronensäure	18F25-B02-355298	2
Fagron	Citronensäure	1913A-01024	1
Fagron	Citronensäure	19B06-B02-191458	1
Fagron	Citronensäure	19H23-B07-194438	3
Fagron	Citronensäure	19H23B07194441	1
Fagron	Citronensäure	19H23-B07-200458	1
Fagron	Citronensäure	20071203	1
Fagron	Citronensäure	20F16-B02-201199	1
Fagron	Citronensäure	214U-01024	1
Fagron	Citronensäure	2203140l	1
Fagron	Citronensäure	26082013B	1
Fagron	Citronensäure	28021404	1
Fagron	Citronensäure	330449	1
Fagron	Citronensäure	351453	1
Fagron	Citronensäure	4810E-01024	1
Fagron	Citronensäure	6496091	1
Fagron	Citronensäure	700309-0003	2
Fagron	Citronensäure	700309-0006	1
Fagron	Citronensäure	700309-001	1
Fagron	Citronensäure	L1604061-02	1
Fagron	Citronensäure	L1812017-01	2
Fagron	Citronensäure	probe	1
Fagron	Citronensäure	UJ501	2
Fargon/Sanacorp	Citronensäure		1
Fargon	Citronensäure	12B01-N01	1
Fargon	Citronensäure	12B01-NN01	1
fargon	Citronensäure	13A04-N04	1
Faron	Citronensäure	UJ45	1
Fiebig	Citronensäure	13243201	1
Fiebig	Citronensäure	14K05-B04-302815	1
Fiebig	Citronensäure	15063204	1
Fiebig	Citronensäure	17162702	1
Finze	Citronensäure	12156812	2
Fischar/Phönix	Citronensäure	6497051	2
Fischar	Citronensäure	649061	2
Fischar	Citronensäure	6493071	1
Fischar	Citronensäure	6494061	2
Fischar	Citronensäure	6496091	2
Fischar	Citronensäure	6498011	2
Fischar	Citronensäure	6499061	1
Fischer/Noweda	Citronensäure	6496091	1
fishar	Citronensäure	6494061	1
Fragon/Phoenix	Citronensäure	14G04-B09-293976	1
Fragon/Phönix	Citronensäure	18F25-B02-351463	1
Fragron/Noweda	Citronensäure	15G16-B01-330449	1
GEHE 02.07.2014	Citronensäure	13243217	1
Gehe 21-01-2019	Citronensäure	18097609	1
Gehe amax	Citronensäure	18129205	1
Gehe amax	Citronensäure	192036003	1
Gehe Kassel, 22.05.2015	Citronensäure	14E06-B07-293872	1
Gehe/Euro	Citronensäure	160406-02	1
Gehe/Fragon	Citronensäure	14G04B09293876	1
Gehe	Citronensäure	11C24-N02	1
Gehe	Citronensäure	11C24-N03	2
Gehe	Citronensäure	11K07-N01	2
Gehe	Citronensäure	12043111	1
Gehe	Citronensäure	13175403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Citronensäure	13175404	1
Gehe	Citronensäure	15044902	1
Gehe	Citronensäure	15063003	1
Gehe	Citronensäure	15063203	1
Gehe	Citronensäure	15063217	1
Gehe	Citronensäure	15087902	1
Gehe	Citronensäure	15G16-B01-330450	1
Gehe	Citronensäure	16004706	1
Gehe	Citronensäure	16038614	1
GEHE	Citronensäure	16208606	1
Gehe	Citronensäure	16208612	1
Gehe	Citronensäure	17162601	2
Gehe	Citronensäure	17162602	1
Gehe	Citronensäure	17162603	1
Gehe	Citronensäure	18097607	1
GEHE	Citronensäure	18097607	1
GEHE	Citronensäure	18097611	1
Gehe	Citronensäure	18306906	1
Gehe	Citronensäure	18307102	1
Gehe	Citronensäure	192073009	1
Gehe	Citronensäure	20000886003	1
Hedinger	Citronensäure	18306906	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Citronensäure		1
Hepart	Citronensäure	16208614	1
Ichtyhol Gesellschaft//...	Citronensäure	16038618	1
Jenne 05.11.21 EK:6,97EUR	Citronensäure	211108C	1
Jenne	Citronensäure	15063002	1
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure	1156158	1
Jungbunzlauer Ladenburg...	Citronensäure	1155609	1
Kehr.21.07.2020	Citronensäure	192073004	1
Kehr.28.04.2020	Citronensäure	192073005	2
Kehr	Citronensäure	17162602	1
L10	Citronensäure	9494185	1
Lamotte	Citronensäure	15063213	1
Merck	Citronensäure		1
Nachtestung-Verlängerung	Citronensäure	278/18	1
Noweda 13.6.2019	Citronensäure	18306905	2
Noweda	Citronensäure	12043110	1
Noweda	Citronensäure	13050601	1
Noweda	Citronensäure	13050621	1
Noweda	Citronensäure	13243216	1
Noweda	Citronensäure	15063203	1
Noweda	Citronensäure	15087902	2
Noweda	Citronensäure	16004701	1
Noweda	Citronensäure	16208606	3
Noweda	Citronensäure	16208607	1
Noweda	Citronensäure	16208614	1
Noweda	Citronensäure	18025701	1
Noweda	Citronensäure	18025704	1
Noweda	Citronensäure	18097606	1
Noweda	Citronensäure	18306903	1
Noweda	Citronensäure	18306906	1
Noweda	Citronensäure	18306911	1
Noweda	Citronensäure	18307102	1
Noweda	Citronensäure	18312104	1
Noweda	Citronensäure	L1202001-02	1
O.Fischer GmbH/Anzag 06...	Citronensäure	6498011	1
Otto Fischar GmbH&Co KG	Citronensäure	6496091	1
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure	6494061	6
Otto Fischar GmbH&Co. KG	Citronensäure	6496051	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Otto Fischar GmbH/ Nowe…	Citronensäure	6494061	1
Otto Fischar GmbH	Citronensäure	6498011	1
Otto Fischar/Kehr	Citronensäure	6498011	1
Otto Fischar	Citronensäure	6494061	1
Otto Fischer / Sana	Citronensäure	6493071	1
Otto Fischer GmbH & Co.…	Citronensäure	6496091	1
Otto Fischer GmbH/Sana	Citronensäure	6497051	1
Otto Fischer GmbH	Citronensäure	6492061	1
Otto Fishar	Citronensäure	6496091	2
Phoenix 07.04.2014	Citronensäure	13A04-N04	1
Phoenix 12.12.2016 4,59EUR	Citronensäure	1508808	1
Phoenix 14.08.2017	Citronensäure	16038712	1
Phoenix 29.05.2019 2,48EUR	Citronensäure	18306902	1
Phoenix 31.01.2019	Citronensäure	18097607	1
phoenix 5.6.14	Citronensäure	1172673	1
Phoenix	Citronensäure	1172673	1
Phoenix	Citronensäure	12b01-N01	1
Phoenix	Citronensäure	13243202	1
Phoenix	Citronensäure	13K18-B34-288372	1
Phoenix	Citronensäure	18025701	1
Phoenix	Citronensäure	18097603	1
Phoenix	Citronensäure	18097607	1
Phoenix	Citronensäure	18306911	1
Phoenix	Citronensäure	19B06-B02-191458	1
Phoenix	Citronensäure	20000886009	1
Phoenix	Citronensäure	21000544002	2
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N011973/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N012028/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	12B01-N012125/6000	1
Phönix Gotha	Citronensäure	13050609	1
Phönix Gotha	Citronensäure	13050618	1
Phönix Gotha	Citronensäure	13A04-N040049-100	1
Phönix Gotha	Citronensäure	15063206	2
Phönix/Fagon	Citronensäure	14604-B09-293876	1
Phönix/Gehe	Citronensäure	16208614	1
Phönix	Citronensäure	1155609	1
Phönix	Citronensäure	123456	1
Phönix	Citronensäure	13A04-N04	1
Phönix	Citronensäure	14186312	4
Phönix	Citronensäure	15063213	1
phönix	Citronensäure	16038604	3
phönix	Citronensäure	16208608	1
Phönix	Citronensäure	16208613	1
Phönix	Citronensäure	16215406	1
Phönix	Citronensäure	18025702	2
Phönix	Citronensäure	18025704	1
Phönix	Citronensäure	18097601	1
Phönix	Citronensäure	18097603	3
Phönix	Citronensäure	18097607	1
Phönix	Citronensäure	20000886009	1
Phönix	Citronensäure	21000544004	1
Sanacorb;20.04.15; 7,45EUR	Citronensäure	1375410	1
Sanacorp/Bionorica Ethics	Citronensäure	16038622	1
Sanacorp	Citronensäure	12156811	1
Sanacorp	Citronensäure	12156823	1
Sanacorp	Citronensäure	12156824	1
Sanacorp	Citronensäure	12156832	1
Sanacorp	Citronensäure	1216832	1
Sanacorp	Citronensäure	13050604	1
Sanacorp	Citronensäure	13243214	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
sanacorp	Citronensäure	13396505	1
Sanacorp	Citronensäure	13K18-B34-291072	1
Sanacorp	Citronensäure	16208608	1
Sanacorp	Citronensäure	16208614	1
Sanacorp	Citronensäure	17162601	3
Sanacorp	Citronensäure	18025702	1
Sanacorp	Citronensäure	18025704	1
Sanacorp	Citronensäure	18097603	1
Sanacorp	Citronensäure	183066905	1
Sanacorp	Citronensäure	18306909	1
Sanacorp	Citronensäure	192073005	1
Sanacorp	Citronensäure	21000544001	1
Sanacorp	Citronensäure	40/AKD2	1
Sanacorp	Citronensäure	41/AKD4	1
SanacorpWE:15.02.2017 ...	Citronensäure	15063203	1
SanacorpWE:30.01.2017 ...	Citronensäure	16038707	1
Spangropharm	Citronensäure	13050611	3
VDL 16.03.15; 2,54EUR	Citronensäure	13243201	1
VDL;23.6.14; 2.49EUR	Citronensäure	13243213	1
Wolf Apotheke	Citronensäure	58(18097609)	1

- 179 294 Spektren von 1176 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 070 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	840	0	145 834
Typ C	0	3418	16	179 294

Die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2857 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,5341 % (> 99,4467 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20682	22463	19,86	232,06
20683	22463	5,50	219,81
20706	22463	19,11	230,77
20913	22463	5,33	224,48
21455	22463	22,83	232,27
21487	22463	14,38	218,19
22463	22463	0,00	219,63

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Citronensäure-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20012-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citronensäure-Monohydrat; Acidum citricum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Citronensäure-Monohydrat	7	3	95

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Citronensäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Folsäure-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	110,20	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Citronensäure-Mo…	15185301	22340	60	20150708
Caelo	Citronensäure-Mo…	17085602	23409	40	20170410
Caelo	Citronensäure-Mo…	181305	24222	40	20180606*
Caelo	Citronensäure-Mo…	19000762	25563	40	20200204*
Fagron	Citronensäure-Mo…	12D26-N02	20926	40	20120515

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Hedinger	Citronensäure-Mo…	202029	23457	40	20161110
Hedinger	Citronensäure-Mo…	202029	23458	40	1908675
Hedinger	Citronensäure-Mo…	202030	24874	40	20180727

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865	22617	40
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	21001368	25796	50
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	22001438	26121	40
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865	23298	40
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	22001438	26121SI	20

- 146 484 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 330 Spektren von 145 *Apo-Ident*-Kunden aus 99 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 91 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AEP	Citronensäure-Monohydrat	190884005	1
Alliance Healthcare	Citronensäure-Monohydrat	18130503	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat		1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	18000110	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	18003283	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	18003407	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	201-069-1	2
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	259437	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	294630	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309343	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309344	2
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	309650	1
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	310803	2
Bombastus	Citronensäure-Monohydrat	70620101	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208132	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	11208133	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125904	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125907	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125937	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	12125938	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1212937	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215907	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1215911	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069103	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069104	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069105	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069106	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069110	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069111	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069113	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069124	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069125	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069128	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069129	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069130	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	13069133	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038401	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14038403	8
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14071701	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311807	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311808	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311812	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	14311813	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087502	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087503	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087509	9
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087510	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15087512	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185301	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185302	14
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185304	12
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185309	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185314	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185316	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185317	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185320	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	15185321	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	161865001	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186501	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186502	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	16186508	6
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085602	9
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085603	8
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17085607	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329801	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329804	15
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329807	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	17329808	4
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	18130503	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	18130506	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	18130509	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	18130510	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19000762002	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	1900762002	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	190884001	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	190884002	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	190884005	9
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	190884008	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19088401	9
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19088402	2
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19088405	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	19088407	5
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	20003892008	3
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	2515Q-02959	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	2x19088400	1
Caelo	Citronensäure-Monohydrat	sjdfksjfdkl	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Citronensäure-Monohydrat	19088401	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	18130506	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	19000762002	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	190884001	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	190884005	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	19088405	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	19088407	3
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	19088408	1
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	20003892002	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	20003892008	2
Caesar & Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	2000392002	1
Caesar &Loretz GmbH	Citronensäure-Monohydrat	12125937	1
Cealo	Citronensäure-Monohydrat	15185320	1
E Plus	Citronensäure-Monohydrat	16186508	1
Ebert 17.08.16	Citronensäure-Monohydrat	15185314	1
Euro OTC	Citronensäure-Monohydrat	17085607	1
Europharm / Gehe	Citronensäure-Monohydrat	17329804	1
Fiebig28.08.13 EK6,60	Citronensäure-Monohydrat	13069111	1
Gehe	Citronensäure-Monohydrat	17085602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Citronensäure-Monohydrat	17329804	1
Hänseler	Citronensäure-Monohydrat		4
Hedinger / Phönix	Citronensäure-Monohydrat	202029	1
Hedinger/Phönix	Citronensäure-Monohydrat	202029	1
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202028	2
Hedinger	Citronensäure-Monohydrat	202029	3
Henry Lamotte/AHD	Citronensäure-Monohydrat	17329804	1
Krieger	Citronensäure-Monohydrat	613001-1-P	1
Nachprüfung	Citronensäure-Monohydrat	AP201218-07	1
Phönix	Citronensäure-Monohydrat	10111503	1
Phönix	Citronensäure-Monohydrat	1403/3	1
Sanacaorp	Citronensäure-Monohydrat	14038401	2
Sanacorp	Citronensäure-Monohydrat	1215937	1
VDL	Citronensäure-Monohydrat	263669	1

- 182 398 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 526 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citronensäure-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	190	0	146 484
Typ C	0	325	5	182 398

Die Substanz/Substanzgruppe *Citronensäure-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,4848 % (> 97,5758 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20926	23458	6,83	228,03
22340	25563	19,28	226,86
23409	23458	11,59	229,30
23457	23458	9,43	227,95
23458	23458	0,00	228,29
24222	24222	0,00	230,59
24874	23458	12,72	227,22
25563	25563	0,00	227,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Citrullin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21095-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Citrullin; Citrullinum; L-Citrullin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Citrullin	9	8	17

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	112,40	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Citrullin	1310015-01	21095	40	20131120
Euro OTC	Citrullin	1403021-01	21565	59	1411031
Euro OTC	Citrullin	1604038	22560	40	20160523*
Euro OTC	Citrullin	1703036	23175	40	20170418*
Euro OTC	Citrullin	1811028	24348	40	20181127*
Euro OTC	Citrullin	2003033	25415	40	20200914*
Euro OTC	Citrullin	2011009	25462	40	20201126*
Fagron	Citrullin	16D11-B02-326797	23567	40	20160421
Fagron	Citrullin	18K15-B01-356962	24643	40	20190123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 379 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 322 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Citrullin	1609013	22866	40
Euro OTC	Citrullin	1707003	23538	40
Euro OTC	Citrullin	1710039	23913	40
Euro OTC	Citrullin	1805028	24117	40
Euro OTC	Citrullin	1904013	24627	40
Euro OTC	Citrullin	2001002	25070	40
Euro OTC	Citrullin	2109012	25827	50
Fagron	Citrullin	19E03-B01-362002	24819	40

- 146 344 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Citrullin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Citrullin	17C14-B01-339452	2
Dr. Schär	Citrullin	R1216-022A	1
Dr.Schär GmbH (Direkt)	Citrullin	20190700	1
Dr.Schär GmbH (Direkt)	Citrullin	20200027	1
Euro OTC	Citrullin	16040038-01	1
Euro OTC	Citrullin	1811028-01	1
Euro OTC	Citrullin	1904013-01	2
Euro OTC	Citrullin	2001002-01	3
Euro OTC	Citrullin	20011002-01	1
Fagron	Citrullin	18B12-B02	1
Fagron	Citrullin	18K15-B01	1
Fagron	Citrullin	19M17F01366482	1
Fagron	Citrullin	21C08-F05-377311	2
Gall-Pharma GmbH/Noweda	Citrullin		1
Gall-Pharma GmbH	Citrullin		1
Hecht-Pharma/ Noweda	Citrullin		1
Nutricia	Citrullin	100803609	1
Nutricia	Citrullin	100915050	2

- 182 704 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 603 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Citrullin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	379	0	133 322
Typ B	0	330	0	146 344
Typ C	0	23	1	182 704

Die Substanz/Substanzgruppe *Citrullin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4169 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21095	21565	9,80	130,73
21565	21565	0,00	127,49
22560	22560	0,00	137,48
23175	23175	0,00	141,18
23567	22560	4,77	139,83
24348	24348	0,00	126,10
24643	25462	5,55	136,33
25415	25415	0,00	142,95
25462	25462	0,00	135,74

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clindamycin-2-dihydrogenphosphat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10003687-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycin-2-dihydrogenphosphat; Clindamycini phosphas; Clindamycinum phosphoricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	8	2	5

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	84,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Clindamycin-2-di…	13166605	21063	40	1403485
Caelo	Clindamycin-2-di…	14257305	21798	60	AR-15-FG-015412-01
Caelo	Clindamycin-2-di…	15435801	22312	60	AR-16-FG-009129-01
Caelo	Clindamycin-2-di…	163265	23055	40	20161214*
Caelo	Clindamycin-2-di…	16326504	23586	40	AR-17-FG-022557-01
Caelo	Clindamycin-2-di…	20002497001	25389	40	20200922

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clindamycin-2-di…	21003094	25849	50	20211007*
Caelo	Clindamycin-2-di…	22000385	26022	40	20220317*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 370 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 331 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	172964	24047	40
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	191224	24729	40
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	13166605	21116	40
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	22000385	26022SI†	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	14257305	1
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	16326507	1
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	17344101	6
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	17344102	1
Caelo	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	19122402	3
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	19122401	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycin-2-dihydrogenphos…	19122402	1

- 182 714 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 615 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	370	0	133 331
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	12	2	182 714

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycin-2-dihydrogenphosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3784 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21063	21063	0,00	116,43
21798	21798	0,00	119,17
22312	22312	0,00	122,10
23055	23055	0,00	134,14
23586	23586	0,00	142,69
25389	23586	65,59	130,34
25849	25849	0,00	134,39
26022	26022	0,00	150,60

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clindamycinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20214-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clindamycinhydrochlorid; Clindamycini hydrochloridum; Clindamycinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Clindamycinhydrochlorid	10	8	240

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Amitriptylinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chinindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cholinchlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ciprofloxacinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clonidinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Diphenhydraminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Isoxsuprinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ketaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybutyninhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylephrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Scopolaminhydrobromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vancomycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Colistinsulfat	61,14	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Sub-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

stanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clindamycinhydro…	15392809	22958	40	20151204
Caelo	Clindamycinhydro…	15392817	23245	40	20151204
Caelo	Clindamycinhydro…	21000113013	25927	40	20210212
Caelo	Clindamycinhydro…	21000113013	25927SI	40	20210212
Euro OTC	Clindamycinhydro…	1111058-01	20757	80	20120516
Euro OTC	Clindamycinhydro…	1511004	21996	60	20151123*
Euro OTC	Clindamycinhydro…	1510038	22224	60	20151120*
Euro OTC	Clindamycinhydro…	2001044	25074	40	20200303*
Euro OTC	Clindamycinhydro…	2004001	25307	40	20200804*
Euro OTC	Clindamycinhydro…	2004001	25307SI	40	20200804*
Fagron	Clindamycinhydro…	13G24-N09	21224	40	1412075
Fagron	Clindamycinhydro…	16D05-B08-332106	23264	40	20160504

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 141 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 390 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	153928	23365	40
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	172093	23681	40
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	22001232	26128	30
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	21239	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013	23769	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1811003	24336	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1903009	24637	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2201043	25949	40
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	22001232	26128SI	40
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2201043	25949SI	40

- 146 284 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 738 Spektren von 277 *Apo-Ident*-Kunden aus 251 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 240 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Clindamycinhydrochlorid	130402X5	1
AHD	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-343063	1
AHD	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Anzag	Clindamycinhydrochlorid	15392815	1
Bombastus	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid		1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	10809406	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	140104102	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	14K04B05309851	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	151003801	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-02	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15189512	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392802	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392804	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392805	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392807	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392811	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392814	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392815	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392816	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392817	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392818	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392819	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15392822	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-310472	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318788	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	160712C	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-332106	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-336706	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B03-334345	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17001301	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209301	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209302	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	17209303	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	180009408	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009401	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009402	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009403	5
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009405	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009406	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009408	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009409	5
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009410	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009412	6
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009413	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009414	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18009416	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346106	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346107	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-349677	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-355581	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-358084	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	1903009-01	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	191392001	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	191392003	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	19139201	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	19139202	13
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	19139203	7
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	193087001	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	193087003	7
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	193087005	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	20001357001	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	20001357002	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	20001357003	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	20001357004	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	20001357005	6
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	20004499001	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	2072002	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	2100011300	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	21000113002	7
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	21000113003	3
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	21000113004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	21000113005	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	21000113007	4
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	21000113011	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	21000113013	2
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	3304	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	379/19AI	1
Caelo	Clindamycinhydrochlorid	P-003-WS10100301	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clindamycinhydrochlorid	19139202	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clindamycinhydrochlorid	19139203	1
Caesar & Loretz GmbH, S...	Clindamycinhydrochlorid	21000113003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clindamycinhydrochlorid	193087003	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clindamycinhydrochlorid	20001357004	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clindamycinhydrochlorid	21000113004	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clindamycinhydrochlorid	F06-3643002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clindamycinhydrochlorid	21000113004	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	191392001	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	19139201	2
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	19139202	2
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	19139203	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	193087001	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	193087002	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	193087004	2
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-3643002	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	20001357001	2
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	20001357002	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	20001357003	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	20001357004	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	20004499003	2
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	21000113003	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	21000113004	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	21000113005	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	21000113007	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	21000113012	1
Caesar & Loretz GmbH	Clindamycinhydrochlorid	F06-3661407	1
Caesar & Loretz Hilden	Clindamycinhydrochlorid	18009401	1
Cealo/AHD	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	1
Cealo	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	1
EuRho	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	6
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-02	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1111058-03	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	111158-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	130709X8	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104101	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-01	11
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	140104102	3
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401041-02	6
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1401401-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	150714B	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	150901B	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510030-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	151003502	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	20
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1510038-02	4
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-002	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	151100401	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-01	15
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-02	4
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328259	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334974	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	171001301	2
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710013-01	26
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1710019-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	12
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1903009	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	1903009-01	28
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2001044-01	7
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2004001-01	5
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	25071401	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2908019-01	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	4
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	4988149	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	700168	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	8061801	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	813M-03534	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	P-301-CN20181044	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	SCHE1107035	1
Euro OTC	Clindamycinhydrochlorid	T03-05/1401041-01	1
Euro/Gehe16.03.16	Clindamycinhydrochlorid	1510038-01	1
Europharm/Otto	Clindamycinhydrochlorid	1111058-01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1010616	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	111105803	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12C19-N06	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	12F19-N07	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13A22/N01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	6
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13C15-N06	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24N09	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	7
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02_288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13j03-B02-288653	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03B02288654	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288654	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	13J03-B02-288655	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14D23-B03	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304995	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-304996	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-309851	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	14K04-B05-313090	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-310472	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-311886	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-313089	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-314064	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-314065	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15E06-B12-314066	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-316670	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	15L22-B03-318787	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1600324C	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	160324C	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-321572	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-323320	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-323321	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325087	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-325088	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-325089	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	6
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328259	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-328260	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-330624	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332105	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	5
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16d05-b08-332107	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332107	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02	5
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334344	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334345	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-334974	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-336706	5
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-338802	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-338803	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-341602	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16-H03-B02-341602	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-39275	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	16HO3-B02-341602	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	17F22-B07-341603	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18/15-B04-358084	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18/15-B04-360142	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18041801	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	1815B04355580	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346106	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346107	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-347483	7
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11B01	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01	6
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-349677	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351175	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351176	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351866	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352131	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352732	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352733	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-353162	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-355579	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18J15-b04-358082	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-358082	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-358084	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18j15-b04-360142	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-360142	8
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	18j15b04360143	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19E23-B02-362301	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06	5
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-364300	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-364301	9
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-364302	5
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-366145	4
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-366146	3
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-366147	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-366854	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	19H8-F06364302	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20A27-F01_369463	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20A27-F01-369462	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20A27-F01-369463	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20D07-F01	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20D07-F01-370643	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20D07-F01-370644	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20D07-F01-370645	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20D07-F01-370646	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	20D07-F01-370983	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	21D09-F01	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	21D09-F01-378464	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	21D09-F01-378465	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	21G01-F01-379129	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	2714Q-03534	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	2816	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	700168-0001	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	700168-0009	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	F01-3706405	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	F06-3643000	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	F06-3643002	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	F06-3661405	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	Fagron20H18-F02-374182	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	K-171217B	2
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	K-171219B	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	K-180507B	8
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	K-190507B	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	K-190610B	6
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	k-210407B	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P-003-CN20150406	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003-WS10100301	1
Fagron	Clindamycinhydrochlorid	P003WS13091401	1
Fargon/Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	K-180507B	1
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	11L20-No5	1
Fargon	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-320327	1
Fargron/Noweda	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-358084	1
Fargron/Noweda	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06-364302	3
Fiebig	Clindamycinhydrochlorid	f01-3706405	1
Fiebig	Clindamycinhydrochlorid	F06-3643002	1
Fiebig	Clindamycinhydrochlorid	K-190909B	1
Gehe/ Euro	Clindamycinhydrochlorid	1903009-01	3
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11E12-N02	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	11K04-N12	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13a22-n01	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	13A22-N01	1
GEHE	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	19H28-F06	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	20A27-F01-369462	1
Gehe	Clindamycinhydrochlorid	700168-0002	1
GUMO	Clindamycinhydrochlorid	21000113010	1
Jenne	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352732	2
Jenne	Clindamycinhydrochlorid	18J15-B04-360142	1
L12	Clindamycinhydrochlorid	17209302	1
L12	Clindamycinhydrochlorid	18009402	2
L12	Clindamycinhydrochlorid	18009403	2
L30	Clindamycinhydrochlorid	17209301	1
noweda	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Noweda	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	1
Noweda	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-351176	1
Noweda	Clindamycinhydrochlorid	2908019V-03	1
Phoenix 5.12.2018	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-346106	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-327127	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	1710013-010	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	1811003-01	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	3367	1
Phoenix	Clindamycinhydrochlorid	K-171217B	1
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	12H30-N04	1
Phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392803	1
phönix	Clindamycinhydrochlorid	15392820	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	1511004-03	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16D05-B08-332106	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-339275	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	16H03-B02-341602	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	18A18-B08-347483	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352732	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	K-171219B	1
Sanacorp	Clindamycinhydrochlorid	K-180507B	1
Spangro 22.05.2014	Clindamycinhydrochlorid	13G24-N09	1
Spangro_04.04.2019	Clindamycinhydrochlorid	18D11-B01-352131	1

- 181 990 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 373 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clindamycinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	560	0	133 141
Typ B	0	390	0	146 284
Typ C	0	733	5	181 990

Die Substanz/Substanzgruppe *Clindamycinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3225 % (> 98,9160 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20757	21996	8,06	69,87
21224	21224	0,00	70,98
21996	21996	0,00	70,10
22224	22224	0,00	69,09
22958	22224	9,06	70,40
23245	22224	3,72	69,50
23264	21996	3,31	69,45
25074	25074	0,00	69,31
25307	25307	0,00	71,33
25927	21996	13,20	69,14

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clioquinol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20095-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clioquinol; Clioquinolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Clioquinol	6	9	282

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 12

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thalidomid	120,13	–
⋮	⋮	⋮
Mesalazin	>50	26,75
Miconazolnitrat	>50	41,92
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	>50	61,98
Nicotinsäure	>50	81,44

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clioquinol	11304120	20895	40	20111208
Caelo	Clioquinol	163072	23047	40	20161202*
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	21246	40	AR-15-FG-009542-01
Euro OTC	Clioquinol	1509038	21944	60	20151009*
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	21236	40	20131028
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21913	60	20140926
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	21972	60	20140926

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 370 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114413	21308	40
Caelo	Clioquinol	16307206	22960	40
Caelo	Clioquinol	172046	23633	40
Caelo	Clioquinol	182782	24374	40
Caelo	Clioquinol	21000089	25923	40
Euro OTC	Clioquinol	1612020	22985	40
Euro OTC	Clioquinol	1903010	24624	40
Euro OTC	Clioquinol	1910030	24968	40
Euro OTC	Clioquinol	2011013	25566	40
Caelo	Clioquinol	21000089	25923SI	10

- 146 304 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1507 Spektren von 624 *Apo-Ident*-Kunden aus 294 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 282 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
aelo/Noweda	Clioquinol	21000089001	1
AHD	Clioquinol	1612020-01	1
AHD	Clioquinol	18011502	1
Alliance	Clioquinol	182782002	1
Anzag	Clioquinol	12L04-N08	1
anzag	Clioquinol	13114418	1
Anzag	Clioquinol	18011517	3
Anzag	Clioquinol	18278210	1
Apo-ident	Clioquinol	1509038-02	1
apo-ident	Clioquinol	1612020-02	1
apomix	Clioquinol	1509038-02	1
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-02	1
Axyntis Group	Clioquinol	1301014-03	1
Axyntis Group	Clioquinol	1612020-02	1
Bombastus	Clioquinol	14359118	1
Bombastus	Clioquinol	1509038-03	1
Bombastus	Clioquinol	1903010-01	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Clioquinol	14359103	1
Caelo	Clioquinol	103415	2
Caelo	Clioquinol	10341510	1
Caelo	Clioquinol	10341601	2
Caelo	Clioquinol	10341605	4
Caelo	Clioquinol	10341608	1
Caelo	Clioquinol	11(18011523)	1
Caelo	Clioquinol	1130312	1
Caelo	Clioquinol	11304102	7
Caelo	Clioquinol	11304103	2
Caelo	Clioquinol	11304105	3
Caelo	Clioquinol	11304107	5
Caelo	Clioquinol	11304109	1
Caelo	Clioquinol	11304111	2
Caelo	Clioquinol	11304112	6
Caelo	Clioquinol	11304113	4
Caelo	Clioquinol	11304116	3
Caelo	Clioquinol	11304117	10
Caelo	Clioquinol	11304119	3
Caelo	Clioquinol	11304120	12
Caelo	Clioquinol	11304124	13
Caelo	Clioquinol	1201034-01	1
Caelo	Clioquinol	1201034-02	2
Caelo	Clioquinol	1214I02562	1
Caelo	Clioquinol	12F20-N05	1
Caelo	Clioquinol	12L04-N08	2
Caelo	Clioquinol	130114-02	1
Caelo	Clioquinol	1309009-02	1
Caelo	Clioquinol	13114404	2
Caelo	Clioquinol	13114406	1
Caelo	Clioquinol	13114408	3
Caelo	Clioquinol	13114410	2
Caelo	Clioquinol	13114413	11
Caelo	Clioquinol	13114415	3
Caelo	Clioquinol	13114417	7
Caelo	Clioquinol	13114418	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	13114421	1
Caelo	Clioquinol	13114422	7
Caelo	Clioquinol	13114423	10
Caelo	Clioquinol	13114424	10
Caelo	Clioquinol	13114427	2
Caelo	Clioquinol	13A29-N07	1
Caelo	Clioquinol	14/11-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	14/11-BG03-309181	1
Caelo	Clioquinol	14/-B03-309181	1
Caelo	Clioquinol	1405080031	1
Caelo	Clioquinol	1405080036	1
Caelo	Clioquinol	14353120	1
Caelo	Clioquinol	14359102	11
Caelo	Clioquinol	14359103	11
Caelo	Clioquinol	14359111	14
Caelo	Clioquinol	14359112	14
Caelo	Clioquinol	14359113	2
Caelo	Clioquinol	14359116	1
Caelo	Clioquinol	14359117	4
Caelo	Clioquinol	14359118	10
Caelo	Clioquinol	14359119	4
Caelo	Clioquinol	14359120	7
Caelo	Clioquinol	1435918	1
Caelo	Clioquinol	144359111	1
Caelo	Clioquinol	14C21-B06-293104	1
Caelo	Clioquinol	1509038-01	1
Caelo	Clioquinol	1509038-02	3
Caelo	Clioquinol	150903803	1
Caelo	Clioquinol	1509038-03	4
Caelo	Clioquinol	1509038-OTC-Pharma	1
Caelo	Clioquinol	15L30-B05-314974	1
Caelo	Clioquinol	15L30-B05-321899	2
Caelo	Clioquinol	16021505	1
Caelo	Clioquinol	1605100084	1
Caelo	Clioquinol	160916CL	1
Caelo	Clioquinol	1612020-01	8
Caelo	Clioquinol	1612020-02	1
Caelo	Clioquinol	1612020-03	1
Caelo	Clioquinol	16122020-01	1
Caelo	Clioquinol	163072	1
Caelo	Clioquinol	16307203	3
Caelo	Clioquinol	16307204	1
Caelo	Clioquinol	16307205	13
Caelo	Clioquinol	16307206	23
Caelo	Clioquinol	16307207	21
Caelo	Clioquinol	163072073	1
Caelo	Clioquinol	16307208	17
Caelo	Clioquinol	16307209	1
Caelo	Clioquinol	16307210	6
Caelo	Clioquinol	16307211	9
Caelo	Clioquinol	16307213	1
Caelo	Clioquinol	16307214	18
Caelo	Clioquinol	16307215	13
Caelo	Clioquinol	16307216	18
Caelo	Clioquinol	16I18-B04-332852	1
Caelo	Clioquinol	16J18-B04-328520	1
Caelo	Clioquinol	16118-B04-329141	1
Caelo	Clioquinol	170926CL/16307208	1
Caelo	Clioquinol	172041603	1
Caelo	Clioquinol	17204601	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clioquinol	17204603	19
Caelo	Clioquinol	172046303	1
Caelo	Clioquinol	18011501	2
Caelo	Clioquinol	18011502	48
Caelo	Clioquinol	18011511	2
Caelo	Clioquinol	180115117	1
Caelo	Clioquinol	18011516	38
Caelo	Clioquinol	18011516P-190705-1	1
Caelo	Clioquinol	18011517	2
Caelo	Clioquinol	18011523	26
Caelo	Clioquinol	18011527	1
Caelo	Clioquinol	180127C/16307215	1
Caelo	Clioquinol	1801523	1
Caelo	Clioquinol	18121714	1
Caelo	Clioquinol	1827782008	1
Caelo	Clioquinol	18278002	1
Caelo	Clioquinol	182782002	35
Caelo	Clioquinol	182782003	1
Caelo	Clioquinol	182782008	10
Caelo	Clioquinol	182782009	12
Caelo	Clioquinol	18278202	3
Caelo	Clioquinol	18278205	2
Caelo	Clioquinol	18278206	21
Caelo	Clioquinol	18278210	7
Caelo	Clioquinol	18278214	26
Caelo	Clioquinol	18278215	20
Caelo	Clioquinol	182792008	1
Caelo	Clioquinol	18E08-B06-355575	2
Caelo	Clioquinol	20001561001	1
Caelo	Clioquinol	20001561003	4
Caelo	Clioquinol	20001561006	2
Caelo	Clioquinol	2001561001	1
Caelo	Clioquinol	21000089001	28
Caelo	Clioquinol	21000089004	4
Caelo	Clioquinol	21000089006	8
Caelo	Clioquinol	2100008901	2
Caelo	Clioquinol	21000089011	4
Caelo	Clioquinol	2100089001	1
Caelo	Clioquinol	2773	1
Caelo	Clioquinol	3041409	1
Caelo	Clioquinol	3513I-02562	1
Caelo	Clioquinol	3713A2562	1
Caelo	Clioquinol	4111707	1
Caelo	Clioquinol	4214Q-02562	1
Caelo	Clioquinol	4613E2562	1
Caelo	Clioquinol	5031302	1
Caelo	Clioquinol	5089	1
Caelo	Clioquinol	5213A2562	1
Caelo	Clioquinol	8714	1
Caesar & Lorenz GmbH	Clioquinol	14359112	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Clioquinol	18278214	2
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Clioquinol	18278215	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Clioquinol	21000089001	3
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Clioquinol	18011523	1
Caesar & Loretz GmbH/Alli	Clioquinol	18278215	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Clioquinol	18011502	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clioquinol	182782002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Clioquinol	21000089001	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Clioquinol	21000089001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Clioquinol	182782008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Clioquinol	18278202	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clioquinol	20001561006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clioquinol	182782008	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clioquinol	21000089001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clioquinol	21000089015	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clioquinol	182782008	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clioquinol	182782009	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clioquinol	18278214	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	1612020-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	16307207	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	16307216	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18011516	5
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18011517	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18011523	3
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	182778215	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	182782002	9
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	182782003	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	182782006	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	182782008	4
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	182782009	2
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18278202	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18278206	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18278210	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18278214	9
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	18278215	3
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	20001561003	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	20001561006	1
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	21000089001	3
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	21000089006	6
Caesar & Loretz GmbH	Clioquinol	21000089011	1
Caesar & Loretz Hilden	Clioquinol	18011516	1
Caesar & Loretz Hilden	Clioquinol	18011523	1
Caesar & Loretz/Noweda	Clioquinol	182782008	1
Caesar & Loretz	Clioquinol	18011502	1
Caesar&Lorenz	Clioquinol	2100089001	1
caesar&loretz,Phönix	Clioquinol	14359111	1
Caolo- Noweda	Clioquinol	14359118	1
Cealo/ Anzag	Clioquinol	16307215	1
Cealo/Sanacorp	Clioquinol	1309009-01	1
Cealo/Sanacorp	Clioquinol	18278206	1
Ebert & Jacobi	Clioquinol	14359103	1
EuRho / Gehe	Clioquinol	1910030-01	2
EuRho/Phönix	Clioquinol	1903010-01	1
Eurho/Phönix	Clioquinol	1910030-01	1
EuRho	Clioquinol	1201034-02	1
EuRho	Clioquinol	1309009-02	1
EuRho	Clioquinol	161202001	1
EuRho	Clioquinol	1612020-01	1
EuRho	Clioquinol	1612020-02	1
EURO / Sanacorp	Clioquinol	150903802	1
Euro OTC	Clioquinol		1
Euro OTC	Clioquinol	1102022-01	2
Euro OTC	Clioquinol	1102022-02	3
Euro OTC	Clioquinol	1201034-01	5
Euro OTC	Clioquinol	120103402	1
Euro OTC	Clioquinol	1201034-02	8
Euro OTC	Clioquinol	1213A-02562	1
Euro OTC	Clioquinol	13010104-03	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014	1
Euro OTC	Clioquinol	1301014-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clioquinol	1301014-02	6
Euro OTC	Clioquinol	1303009-02	1
Euro OTC	Clioquinol	1305070109	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-01	6
Euro OTC	Clioquinol	130900902	1
Euro OTC	Clioquinol	1309009-02	14
Euro OTC	Clioquinol	1405080031	1
Euro OTC	Clioquinol	14090131-02	1
Euro OTC	Clioquinol	140903101	1
Euro OTC	Clioquinol	1409031-01	5
Euro OTC	Clioquinol	1409031-02	11
Euro OTC	Clioquinol	14359118	1
Euro OTC	Clioquinol	14359120	1
Euro OTC	Clioquinol	150903-01	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038	2
Euro OTC	Clioquinol	1509038-0	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-01	13
Euro OTC	Clioquinol	150903802	2
Euro OTC	Clioquinol	1509038-02	35
Euro OTC	Clioquinol	1509038-03	27
Euro OTC	Clioquinol	150903804	1
Euro OTC	Clioquinol	1509038-04	5
Euro OTC	Clioquinol	1509038-31	1
Euro OTC	Clioquinol	1605100084	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020	3
Euro OTC	Clioquinol	1612020_01	2
Euro OTC	Clioquinol	161202001	3
Euro OTC	Clioquinol	1612020-01	41
Euro OTC	Clioquinol	1612020-02	18
Euro OTC	Clioquinol	161202003	1
Euro OTC	Clioquinol	1612020-03	22
Euro OTC	Clioquinol	1612022001	1
Euro OTC	Clioquinol	16307208	1
Euro OTC	Clioquinol	16307216	1
Euro OTC	Clioquinol	16J18-B04	1
Euro OTC	Clioquinol	1903010-01	10
Euro OTC	Clioquinol	1910030	2
Euro OTC	Clioquinol	191003001	1
Euro OTC	Clioquinol	1910030-01	10
Euro OTC	Clioquinol	191003002	3
Euro OTC	Clioquinol	1910030-02	10
Euro OTC	Clioquinol	2011013-01	1
Euro OTC	Clioquinol	2195137	1
Euro OTC	Clioquinol	2507212562	1
Euro OTC	Clioquinol	3719U-02562	1
Euro OTC	Clioquinol	5219E32562	1
Euro OTC	Clioquinol	PC86	1
Euro OTC	Clioquinol	RetestCharge24619/3	1
Euro/Phoenix	Clioquinol	1612020-02	3
Euro/Phönix	Clioquinol	1509038-02	1
Euro	Clioquinol	1509038-01	2
europharm	Clioquinol	1509038	1
Fagron	Clioquinol		1
Fagron	Clioquinol	1005090024	1
Fagron	Clioquinol	11304112	1
Fagron	Clioquinol	11304120	1
Fagron	Clioquinol	11G20/N09	1
Fagron	Clioquinol	11G20-N09	1
Fagron	Clioquinol	11K21-N18	4
Fagron	Clioquinol	1205110014	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clioquinol	12F20-N05	3
Fagron	Clioquinol	12L04-N08	7
Fagron	Clioquinol	13/26-N15	2
Fagron	Clioquinol	1305120028	1
Fagron	Clioquinol	1309009-01	1
Fagron	Clioquinol	13114417	1
Fagron	Clioquinol	13114423	2
Fagron	Clioquinol	13114424	1
Fagron	Clioquinol	1326-N15	3
Fagron	Clioquinol	13A29-N07	7
Fagron	Clioquinol	13A29-N07-3398310111	1
Fagron	Clioquinol	13D15-N01	8
Fagron	Clioquinol	13DS15-NO1	1
Fagron	Clioquinol	13F12-N20	2
Fagron	Clioquinol	13F12-N200463480	1
Fagron	Clioquinol	13I26N15	1
Fagron	Clioquinol	13I26-N15	5
Fagron	Clioquinol	14/11-803-309181	1
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-300049	3
Fagron	Clioquinol	14/11-B03-309181	4
Fagron	Clioquinol	14/11-Bo3	1
Fagron	Clioquinol	14052014C	1
Fagron	Clioquinol	1411-813	1
Fagron	Clioquinol	1411B03300049	1
Fagron	Clioquinol	1411-B03-300049	4
Fagron	Clioquinol	1411-B03-309181	1
Fagron	Clioquinol	14359118	1
Fagron	Clioquinol	14C21806293104	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06	2
Fagron	Clioquinol	14c21B06293104	1
Fagron	Clioquinol	14C21B06293104	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293104	6
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-293132	2
Fagron	Clioquinol	14-C21-B06-293132	1
Fagron	Clioquinol	14C21-B06-297159	3
Fagron	Clioquinol	14C21-B08	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03	2
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-3000049	1
Fagron	Clioquinol	14I11B03300049	1
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-300049	6
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309048	2
Fagron	Clioquinol	14I11-B03-309181	3
Fagron	Clioquinol	14L11-B03	1
Fagron	Clioquinol	14l11-B03-300049	1
Fagron	Clioquinol	1505120044	1
Fagron	Clioquinol	15L30-321899	1
Fagron	Clioquinol	15L30-B05	2
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-314974	8
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-319616	2
Fagron	Clioquinol	15L30-B05-321899	7
Fagron	Clioquinol	15L30-BO5-321899	1
Fagron	Clioquinol	16/18-b04-328511	1
Fagron	Clioquinol	16/18-B04-328511	1
Fagron	Clioquinol	16/18-B04-332852	2
Fagron	Clioquinol	1605100008	2
Fagron	Clioquinol	1612020-03	1
Fagron	Clioquinol	1618B04-329141	1
Fagron	Clioquinol	16J18B04	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04	2
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-328511	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-328520	2
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-32914	1
Fagron	Clioquinol	16j18-b04-329141	1
Fagron	Clioquinol	16j18-B04-329141	1
Fagron	Clioquinol	16J18B04329141	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-329141	4
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-329704	1
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-332852	6
Fagron	Clioquinol	16J18-B04-332861	1
Fagron	Clioquinol	17204603	1
Fagron	Clioquinol	18805B07345488	1
Fagron	Clioquinol	18805-B07-3475B6	1
Fagron	Clioquinol	188B05-B07345483	1
Fagron	Clioquinol	18B05-B07	2
Fagron	Clioquinol	18B05-B07-345483	3
Fagron	Clioquinol	18B05-B07-345488	2
Fagron	Clioquinol	18B05-B07-347586	3
Fagron	Clioquinol	18E08-B06	3
Fagron	Clioquinol	18E08-B06-350976	2
Fagron	Clioquinol	18E08-B06-352127	4
Fagron	Clioquinol	18E08-B06-355552	2
Fagron	Clioquinol	18E08-B06355575	1
Fagron	Clioquinol	18E08-B06-355575	1
Fagron	Clioquinol	19/20-B01-197294	1
Fagron	Clioquinol	19F17B07-191238	1
Fagron	Clioquinol	19F17-B07-191238	1
Fagron	Clioquinol	19F17-B07-191238/08122I18	1
Fagron	Clioquinol	19F17-B07-191239	3
Fagron	Clioquinol	19I20-Bo1-196485	1
Fagron	Clioquinol	19l20-B01-196485	1
Fagron	Clioquinol	2014Q2562	1
Fagron	Clioquinol	2514U2562	1
Fagron	Clioquinol	28031401	1
Fagron	Clioquinol	3916U-02562	1
Fagron	Clioquinol	7D20-N03	1
Fagron	Clioquinol	8122I18	1
Fargon	Clioquinol	16J18-B04-329704	1
Fiebig	Clioquinol	14/11-B03-300048	1
Fiebig	Clioquinol	1409031-02	2
Fiebig	Clioquinol	19I20-B01-196485	1
Gatt-Koller	Clioquinol	1802295	2
GEHE 04.08.2014	Clioquinol	13114418	1
Gehe amax	Clioquinol	13114418	1
Gehe/EuRho	Clioquinol	1910030-01	1
Gehe	Clioquinol	1409031-02	1
GEHE	Clioquinol	1509038-02	1
Gehe	Clioquinol	1509038-03	1
GEHE	Clioquinol	1509038-03	1
Gehe	Clioquinol	16307216	1
Gehe	Clioquinol	18011502	1
GEHE	Clioquinol	18B05-B07	1
Geibo/EuRho 16.09.2020	Clioquinol	1910030-01	1
Henry Lamote Oils GmbH	Clioquinol	28151-02562	1
Ichthyol-Gesellschaft	Clioquinol	1612020	1
Klenk	Clioquinol	11304120	1
L12	Clioquinol	1509038-03	2
L12	Clioquinol	1612020-01	2
M/s Eskayiodine Pvt./Al...	Clioquinol	18278206	1
Nachprüfung	Clioquinol	13L26-N15	2
Nachprüfung	Clioquinol	3021U-02562	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Nachprüfung	Clioquinol	AP200615-12	1
Noweda/Noweda	Clioquinol	16L18-B04-328520	1
Noweda/Noweda	Clioquinol	16L18-B04-329704	1
Noweda	Clioquinol	10057206	1
Noweda	Clioquinol	11304107	1
Noweda	Clioquinol	11304111	1
Noweda	Clioquinol	1201034-02	2
Noweda	Clioquinol	1309009-01	1
Noweda	Clioquinol	14359103	1
Noweda	Clioquinol	14359120	1
Noweda	Clioquinol	1612020-01	1
Noweda	Clioquinol	16307208	1
Noweda	Clioquinol	17204603	1
Noweda	Clioquinol	18278214	1
Noweda	Clioquinol	18278215	1
Noweda	Clioquinol	1903010-01	1
Phö/Dr.Wolff	Clioquinol	18011523	1
Phoenix	Clioquinol	11304119	1
Phoenix	Clioquinol	13114408	2
Phoenix	Clioquinol	13114417	1
Phoenix	Clioquinol	1612020-02	1
Phoenix	Clioquinol	16J18-B04-332852	2
Phoenix	Clioquinol	18011523	1
Phoenix	Clioquinol	18278206	1
Phoenix	Clioquinol	21000089006	1
Phoenix	Clioquinol	8178L17	1
Phönix Gotha	Clioquinol	11304124	1
phönix	Clioquinol		1
Phönix	Clioquinol	1102022-02	3
Phönix	Clioquinol	1201034-02	1
Phönix	Clioquinol	1309009-02	1
Phönix	Clioquinol	13114417	1
Phönix	Clioquinol	14C21-B06	2
Phönix	Clioquinol	14C21-B08	1
Phönix	Clioquinol	15L30-B05-314974	1
Phönix	Clioquinol	1612020-01	1
Phönix	Clioquinol	16718b04332852	1
Phönix	Clioquinol	182782008	1
Phönix	Clioquinol	1903010-01	1
Phönix	Clioquinol	1910030-02	1
Phönix	Clioquinol	3165	1
Sanacorp	Clioquinol	11304111	1
Sanacorp	Clioquinol	11304124	1
Sanacorp	Clioquinol	1201034-01	1
Sanacorp	Clioquinol	13114422	1
Sanacorp	Clioquinol	1612020-03	1
Sanacorp	Clioquinol	16J18-B04-328511	1
Sanacorp	Clioquinol	1910030-01	1
Sanacorp	Clioquinol	8/AKD4	1
Sanacorp04	Clioquinol	1612020-02	1
Synthexim	Clioquinol	1405080036	1
Unisan	Clioquinol	14/11-B03	1
VDL	Clioquinol	131144131	1
wepa/Sanaco	Clioquinol	1439118	1

- 181 221 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 329 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clioquinol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	370	0	146 304
Typ C	0	1498	9	181 221

Die Substanz/Substanzgruppe *Clioquinol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,3784 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,4028 % (> 99,2037 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20895	23047	6,39	203,17
21236	21246	6,30	201,29
21246	21246	0,00	200,41
21913	21944	6,50	198,38
21944	21944	0,00	195,02
21972	21944	9,26	197,06
23047	23047	0,00	202,01

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clobetasolpropionat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20030-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clobetasolpropionat; Clobetasol-17-propionat; Clobetasoli propionas; Clobetasolum propionicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Clobetasolpropionat	9	9	509

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Beclometasondipropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 15

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Betamethasondipropionat, mikronisiert	52,73	61,88
⋮	⋮	⋮
Beclometasondipropionat	58,23	65,21

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Clobetasolpropio…	13134705	21092	80	AR-15-FG-005328-01
Caelo	Clobetasolpropio…	13269505	21473	60	AR-15-FG-000622-02
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21802	60	AR-16-FG-008581-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21802SI	59	AR-16-FG-008581-01
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21896	59	1607072
Caelo	Clobetasolpropio…	14338001	21896SI	45	1607072
Caelo	Clobetasolpropio…	15439504	22724	40	20160204
Caelo	Clobetasolpropio…	15439504	22724SI	37	20160204
Caelo	Clobetasolpropio…	192245	24904	40	20200127*
Euro OTC	Clobetasolpropio…	1211021-04	21611	60	1605044
Euro OTC	Clobetasolpropio…	1606022	22714	40	20160713*
Euro OTC	Clobetasolpropio…	1606022	22714SI	40	20160713*
Euro OTC	Clobetasolpropio…	2005025	25349	40	20200917*
Euro OTC	Clobetasolpropio…	2005025	25349SI	40	20200917*
Fagron	Clobetasolpropio…	18I12-B02-357669	24691	40	20181001

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 740 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 132 961 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 790 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470	60
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665	40
Caelo	Clobetasolpropionat	21001700	25793	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014	24615	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2003026	25313	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2109003	25870	50
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03-360421	24822	40
Caelo	Clobetasolpropionat	161067	22470SI	48
Caelo	Clobetasolpropionat	170967	23665SI	20
Caelo	Clobetasolpropionat	192245	24904SI†	40
Caelo	Clobetasolpropionat	21001700	25793SI	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	23397SI	20
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	24075SI	22
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014	24615SI	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2003026	25313SI	40
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2109003	25870SI	50
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-357669	24691SI†	40
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03-360421	24822SI	40

- 145 884 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3424 Spektren von 916 *Apo-Ident*-Kunden aus 533 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 508 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
	Clobetasolpropionat	18044002-01	1
/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1804002-01	3
170420-01	Clobetasolpropionat	17A057	1
20.12.2016 Phoenix 17,49EUR	Clobetasolpropionat	15439504	1
AHC	Clobetasolpropionat	1903014-01	5
AHD 14.06.19 Ek: 18,50	Clobetasolpropionat	18082718	1
AHD	Clobetasolpropionat	18/12-B02-35302	1
AHD	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355390	1
AHD	Clobetasolpropionat	18/12-B02-357669	1
AHD	Clobetasolpropionat	F02-3653202	1
AHZ	Clobetasolpropionat	1606022	1
Alliance H.	Clobetasolpropionat	15234002	2
Alliance Health 17.01.2...	Clobetasolpropionat	APB00547/112010C	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	18082714	1
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	18I12-B02-357669	1
Alliance Healthcare	Clobetasolpropionat	1903014-01	3
Alliance	Clobetasolpropionat	12342305	1
Allianz Healthcare 02.0. . .	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
Allianz Healthcare	Clobetasolpropionat	18082709	1
allianz	Clobetasolpropionat	15234009	1
Allianz	Clobetasolpropionat	17325606	1
Anzag	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Anzag	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Anzag	Clobetasolpropionat	1408018-01	2
Anzag	Clobetasolpropionat	15246001	1
Anzag	Clobetasolpropionat	16106703	1
Anzag	Clobetasolpropionat	192245012	1
Anzag	Clobetasolpropionat	21001700003	1
Anzag	Clobetasolpropionat	CLO103/0220	1
apomix	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
apomix	Clobetasolpropionat	16106703	1
apomix	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325571	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	ABCLP/M/036/16C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	2
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APB0054/112010C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCLO102/0518C	3
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCLP	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APCLP/M/036/16C	5
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL/035/E-12C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	APL035E12C	1
Audor Pharma	Clobetasolpropionat	sieheBemerkung	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	12342303	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-NO	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	13G23-NO1	1
Bombastus	Clobetasolpropionat	1804002-01	2
Caelo	Clobetasolpropionat		1
Caelo	Clobetasolpropionat	1070317/16106704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1105044-03	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-03	2
Caelo	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1110116	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11101311	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11101315	1
Caelo	Clobetasolpropionat	11300702	3
Caelo	Clobetasolpropionat	11300703	5
Caelo	Clobetasolpropionat	11300707	2
Caelo	Clobetasolpropionat	12107601	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12107602	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12107604	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107606	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107607	6
Caelo	Clobetasolpropionat	12107608	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12107609	6
Caelo	Clobetasolpropionat	121102104	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342303	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342305	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12342306	6
Caelo	Clobetasolpropionat	12342307	3
Caelo	Clobetasolpropionat	12342308	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12342309	14
Caelo	Clobetasolpropionat	12342310	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	12342312	1
Caelo	Clobetasolpropionat	123645	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12E08-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13134701	17
Caelo	Clobetasolpropionat	13134702	7
Caelo	Clobetasolpropionat	13134703	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13134704	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13134705	4
Caelo	Clobetasolpropionat	13269501	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269502	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13269504	6
Caelo	Clobetasolpropionat	13269505	2
Caelo	Clobetasolpropionat	13269506	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269507	3
Caelo	Clobetasolpropionat	13269508	13
Caelo	Clobetasolpropionat	13269509	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13269510	2
Caelo	Clobetasolpropionat	1369504	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13A02-N04	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	1
Caelo	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-02	10
Caelo	Clobetasolpropionat	1408018-03	10
Caelo	Clobetasolpropionat	14102416	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14188501	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14188502	8
Caelo	Clobetasolpropionat	14188503	17
Caelo	Clobetasolpropionat	14188504	7
Caelo	Clobetasolpropionat	14188506	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14338001	9
Caelo	Clobetasolpropionat	14338002	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14338005	3
Caelo	Clobetasolpropionat	14338006	11
Caelo	Clobetasolpropionat	14338007	6
Caelo	Clobetasolpropionat	14338008	5
Caelo	Clobetasolpropionat	1438007	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	2
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30_B07_302114	1
Caelo	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	2
Caelo	Clobetasolpropionat	14g30bo7302114	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15031401	1
Caelo	Clobetasolpropionat	152340004	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234001	11
Caelo	Clobetasolpropionat	15234002	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234003	19
Caelo	Clobetasolpropionat	15234004	22
Caelo	Clobetasolpropionat	15234008	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15234009	7
Caelo	Clobetasolpropionat	1524003	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15246001	6
Caelo	Clobetasolpropionat	15253032	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15412910	1
Caelo	Clobetasolpropionat	154390504	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15439501	6
Caelo	Clobetasolpropionat	15439502	8
Caelo	Clobetasolpropionat	15439503	23
Caelo	Clobetasolpropionat	15439504	26
Caelo	Clobetasolpropionat	15439507	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	15A14-B02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	2
Caelo	Clobetasolpropionat	15J-15-B04-316616	1
Caelo	Clobetasolpropionat	15j15-b04-317698	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160115CP	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160602201	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-01	4
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-02	6
Caelo	Clobetasolpropionat	1606022-025349	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160829CP	1
Caelo	Clobetasolpropionat	160919Di	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1610670	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16106701	5
Caelo	Clobetasolpropionat	16106702	15
Caelo	Clobetasolpropionat	16106703	21
Caelo	Clobetasolpropionat	16106704	25
Caelo	Clobetasolpropionat	16106709	21
Caelo	Clobetasolpropionat	16106710	11
Caelo	Clobetasolpropionat	16106711	25
Caelo	Clobetasolpropionat	16106712	5
Caelo	Clobetasolpropionat	16106713	6
Caelo	Clobetasolpropionat	16106715	9
Caelo	Clobetasolpropionat	16106718	3
Caelo	Clobetasolpropionat	16106719	6
Caelo	Clobetasolpropionat	16106720	8
Caelo	Clobetasolpropionat	16107704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1616703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1616715	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16348001	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16353208	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16C18-B02-325573	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321034	4
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16E04-B12-322020	2
Caelo	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325572	1
Caelo	Clobetasolpropionat	16H22-B07-328012	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1704020	1
Caelo	Clobetasolpropionat	170402001	2
Caelo	Clobetasolpropionat	1704020-01	17
Caelo	Clobetasolpropionat	170404CP1606022-02	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17090708	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096701	13
Caelo	Clobetasolpropionat	17096702	8
Caelo	Clobetasolpropionat	17096703	2
Caelo	Clobetasolpropionat	17096704	5
Caelo	Clobetasolpropionat	17096705	23
Caelo	Clobetasolpropionat	17096706	21
Caelo	Clobetasolpropionat	17096706/1180418	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17096707	16
Caelo	Clobetasolpropionat	17096708	36
Caelo	Clobetasolpropionat	17096709	12
Caelo	Clobetasolpropionat	1709704	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17097608	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17325601	15
Caelo	Clobetasolpropionat	17325602	38
Caelo	Clobetasolpropionat	17325603	21
Ĉaelo	Clobetasolpropionat	17325604	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	17325605	18
Caelo	Clobetasolpropionat	17325606	4
Caelo	Clobetasolpropionat	17325607	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1735603	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17E04-B02-336882	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17g14	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340176	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341742	1
Caelo	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347993	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353203	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18/12-B02-35480	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355390	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18/12-b02-355657	1
Caelo	Clobetasolpropionat	180400201	2
Caelo	Clobetasolpropionat	1804002-01	12
Caelo	Clobetasolpropionat	18040020108638392	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082701	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18082702	14
Caelo	Clobetasolpropionat	18082703	28
Caelo	Clobetasolpropionat	18082708	26
Caelo	Clobetasolpropionat	18082709	34
Caelo	Clobetasolpropionat	18082710	19
Caelo	Clobetasolpropionat	18082711	6
Caelo	Clobetasolpropionat	18082714	13
Caelo	Clobetasolpropionat	18082717	6
Caelo	Clobetasolpropionat	18082718	14
Caelo	Clobetasolpropionat	180827708	1
Caelo	Clobetasolpropionat	181016709	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1812B02355390	1
Caelo	Clobetasolpropionat	183000204	2
Caelo	Clobetasolpropionat	183000209	1
Caelo	Clobetasolpropionat	183002001	4
Caelo	Clobetasolpropionat	18300202	6
Caelo	Clobetasolpropionat	18300203	16
Caelo	Clobetasolpropionat	18300204	15
Caelo	Clobetasolpropionat	18300204P-191206-1	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18300207	2
Caelo	Clobetasolpropionat	18300208	19
Caelo	Clobetasolpropionat	18300209	23
Caelo	Clobetasolpropionat	18300210	26
Caelo	Clobetasolpropionat	18300212	10
Caelo	Clobetasolpropionat	18300213	16
Caelo	Clobetasolpropionat	1830024	1
Caelo	Clobetasolpropionat	18H22-B017-328012	1
Caelo	Clobetasolpropionat	190301401	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1922245002	1
Caelo	Clobetasolpropionat	192245002	17
Caelo	Clobetasolpropionat	192245003	20
Caelo	Clobetasolpropionat	192245004	14
Caelo	Clobetasolpropionat	192245007	9
Caelo	Clobetasolpropionat	192245009	11
Caelo	Clobetasolpropionat	192245011	28
Caelo	Clobetasolpropionat	192245012	16
Caelo	Clobetasolpropionat	192245014	1
Caelo	Clobetasolpropionat	192245015	10
Caelo	Clobetasolpropionat	19224507	1
Caelo	Clobetasolpropionat	19224514	1
Caelo	Clobetasolpropionat	1922455004	1
Caelo	Clobetasolpropionat	19300213	1
Caelo	Clobetasolpropionat	19G23-B05-363805	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clobetasolpropionat	20004302002	12
Caelo	Clobetasolpropionat	20004302003	32
Caelo	Clobetasolpropionat	20004302004	1
Caelo	Clobetasolpropionat	20004302006	4
Caelo	Clobetasolpropionat	20004302009	8
Caelo	Clobetasolpropionat	200043202009	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2005025-01	4
Caelo	Clobetasolpropionat	20121012-4	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2014E-02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	21001700001	10
Caelo	Clobetasolpropionat	21001700003	7
Caelo	Clobetasolpropionat	21001700007	3
Caelo	Clobetasolpropionat	21001700008	2
Caelo	Clobetasolpropionat	21001700013	2
Caelo	Clobetasolpropionat	2100170003	1
Caelo	Clobetasolpropionat	23111202	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2778	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2829	1
Caelo	Clobetasolpropionat	2x17325602	1
Caelo	Clobetasolpropionat	3012Q02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	31071302	1
Caelo	Clobetasolpropionat	3110350	1
Caelo	Clobetasolpropionat	3440	1
Caelo	Clobetasolpropionat	36/AKD2	1
Caelo	Clobetasolpropionat	4/0216	1
Caelo	Clobetasolpropionat	5119U02835	1
Caelo	Clobetasolpropionat	8082703	1
Caelo	Clobetasolpropionat	apl/294/b-14	1
Caelo	Clobetasolpropionat	CLO/1191217	1
Caelo	Clobetasolpropionat	CLO004/0216	1
Caelo	Clobetasolpropionat	CLO024/0915	1
Caeolo /Sana	Clobetasolpropionat	18082711	1
Caeolo/Krieger	Clobetasolpropionat	17096706	3
Caeolo/Noweda	Clobetasolpropionat	15439503	1
Caeolo	Clobetasolpropionat	17096709	1
Caesar & Loretz /Phönix	Clobetasolpropionat	20004302003	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clobetasolpropionat	18300204	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clobetasolpropionat	18082718	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clobetasolpropionat	192245002	1
Caesar & Loretz GmbH Sa...	Clobetasolpropionat	192245011	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Clobetasolpropionat	18082709	2
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Clobetasolpropionat	192245002	2
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Clobetasolpropionat	20004302003	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Clobetasolpropionat	20004302009	1
Caesar & Loretz GmbH/ J...	Clobetasolpropionat	192245002	1
Caesar & Loretz GmbH/ J...	Clobetasolpropionat	192245011	2
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Clobetasolpropionat	192245003	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Clobetasolpropionat	18300203	1
Caesar & Loretz GmbH/E ...	Clobetasolpropionat	18082714	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Clobetasolpropionat	18300204	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clobetasolpropionat	18082702	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clobetasolpropionat	18082714	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clobetasolpropionat	192245002	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clobetasolpropionat	192245004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Clobetasolpropionat	18300213	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Clobetasolpropionat	192245002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Clobetasolpropionat	18300212	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clobetasolpropionat	192245004	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clobetasolpropionat	192245009	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clobetasolpropionat	20004302009	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clobetasolpropionat	18300213	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clobetasolpropionat	18300204	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clobetasolpropionat	18300212	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clobetasolpropionat	21001700007	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clobetasolpropionat	18082709	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clobetasolpropionat	192245003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clobetasolpropionat	192245007	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	16106702	3
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082703	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082708	3
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082709	8
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082710	4
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082711	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082714	4
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18082718	5
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	183002001	3
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300202	2
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300203	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300204	10
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300208	6
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300209	6
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300210	5
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300212	3
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	18300213	6
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245002	5
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245003	6
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245004	2
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245005	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245007	3
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245009	3
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245011	9
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245012	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	20004302002	2
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	20004302003	13
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	20004302006	2
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	20004302009	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	21001700001	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	21001700003	3
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	21001700004	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	21001700007	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	21001700013	1
Caesar & Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	F02-3669403	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Clobetasolpropionat	192245002	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Clobetasolpropionat	192245003	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Clobetasolpropionat	192245011	1
Caesar & Loretz Hilden	Clobetasolpropionat	18300204	1
Caesar & Loretz Hilden	Clobetasolpropionat	18300213	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Clobetasolpropionat	12342306	1
Caesar & Loretz/AHD	Clobetasolpropionat	192245003	1
Caesar & Loretz/Gehe	Clobetasolpropionat	192245011	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Clobetasolpropionat	20004302003	1
Caesar & Loretz/Noweda	Clobetasolpropionat	20004302009	1
Caesar u Loretz	Clobetasolpropionat	12107608	2
Caesar und Loretz	Clobetasolpropionat	18300203	1
Caesar und Loretz	Clobetasolpropionat	18300208	2
Caesar&Lorenz	Clobetasolpropionat	1610370	1
Caesar&Lorenz	Clobetasolpropionat	20004302002	1
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15234001	1
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	15439501	1
Caesar&Loretz GmbH	Clobetasolpropionat	192245015	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Lorenz	Clobetasolpropionat	12342309	1
Caesar/Loretz	Clobetasolpropionat	12342310	1
Cealo /Gehe	Clobetasolpropionat	18082710	1
Cealo	Clobetasolpropionat	1408018	1
Cealo	Clobetasolpropionat	16106702	2
cealo	Clobetasolpropionat	16106703	1
Chiesi/ Now	Clobetasolpropionat	13269503	3
Crystal Pharma	Clobetasolpropionat	C0054/1	1
Delta	Clobetasolpropionat	17096701	1
E Plus	Clobetasolpropionat	16106702	1
eur	Clobetasolpropionat	1704020-01	2
EuRho / Gehe	Clobetasolpropionat	1903014-01	4
EuRho 06.10.2011 Anzag	Clobetasolpropionat	1108044-01	1
EuRho/ NOWEDA	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
EuRho/ NOWEDA	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
EuRho/ Phönix	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
EuRho/Fiebig	Clobetasolpropionat	2005025-01	1
EuRho/Gehe	Clobetasolpropionat	1704020-01	2
EuRho/Noveda	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
EuRho/Phoenix	Clobetasolpropionat	160602202	1
EuRho/Phoenix	Clobetasolpropionat	1903014	1
EuRho/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
EuRho/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1903014-01	1
EuRho/Sanacorp	Clobetasolpropionat	2005025-01	1
EuRho	Clobetasolpropionat	1108044-04	2
EuRho	Clobetasolpropionat	1408018-01	1
EuRho	Clobetasolpropionat	1408018-02	2
EuRho	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
EuRho	Clobetasolpropionat	1804002-01	2
EuRho	Clobetasolpropionat	1903014-01	3
euro AHD	Clobetasolpropionat	1704020-015592	1
euro AHD	Clobetasolpropionat	1804002-015788	1
Euro OCT / Krieger	Clobetasolpropionat	1903014-01	1
Euro OT	Clobetasolpropionat	14081018-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	100402-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1072015D	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1105044-04	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-01	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-02	8
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-03	14
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-037-16	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	110804404	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1108044-04	15
Euro OTC	Clobetasolpropionat	112/1018	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1204037-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12082013B	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	12110-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021/02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121102101	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-01	19
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-02	31
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-03	30
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1211021-04	21
Euro OTC	Clobetasolpropionat	121K021-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	13042015A	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	130604002	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	13G23-N01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1402018-03	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	14080-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408015-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801801	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-01	16
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801802	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-02	77
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140801803	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1408018-03	32
Euro OTC	Clobetasolpropionat	140808-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	14080818-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	15234003	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1601046-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	16042014C	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022	3
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602201	6
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-01	32
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160602202	6
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1606022-02	60
Euro OTC	Clobetasolpropionat	160622-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	16106720	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	170402001	9
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020-01	137
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1704020-015498	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17044020-01	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17096705	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17096709	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	171107CP/1704020-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347993	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18004002-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1801002-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	180400002	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	180400-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18040002-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804001-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	180400201	5
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002-01	184
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002201	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1804002-41	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18041808	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18082703	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18082708	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18082709	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18082717	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	18111403	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	190301401	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	1903014-01	141
Euro OTC	Clobetasolpropionat	19030414-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	19031401	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	191142210	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2003023-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2003026/01	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2003026-01	10
Euro OTC	Clobetasolpropionat	200502501	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2005025-01	57
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2109003-01	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2111I-02835	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clobetasolpropionat	2835	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	30092014A	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	31606022-02	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4091512	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	4113Q-02835	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	700225	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	80616-1	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	819081-39	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO112/1018	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO119/1217	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO-BL2153/0711	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO-BL2322/1012	2
Euro OTC	Clobetasolpropionat	CLO-BLT223/1216	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	clo-blt223/126	1
Euro OTC	Clobetasolpropionat	EuroOTC	4
Euro OTC	Clobetasolpropionat	P14091725/1606022-01	1
Euro/ANZAG	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Euro/ANZAG	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
EuRo/Anzag	Clobetasolpropionat	1804002-01	3
euro/Symbiotica/Alli	Clobetasolpropionat	1903014-01	1
Euro	Clobetasolpropionat	1211021-02	2
EuRoh/ Gehe	Clobetasolpropionat	1804002-01	2
euroho/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Fagon / Gehe	Clobetasolpropionat	18/12-B02-354809	1
Fagron	Clobetasolpropionat		1
Fagron	Clobetasolpropionat	11/29-N07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11-05-N06	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11300703	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11C16-NO1	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11D26-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11H10-N02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	11L12-N05	2
Fagron	Clobetasolpropionat	11129-N07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12A02-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	12E08-N04	11
Fagron	Clobetasolpropionat	12J25-N01	4
Fagron	Clobetasolpropionat	1314705	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13A02-N04	18
Fagron	Clobetasolpropionat	13Ao2-N04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23N01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01	18
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-N01NT0421M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13G23-NO1	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B03-287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287726	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08B30287727	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287727	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13-K08-B30-287727	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13k08b30287728	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287728	6
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287729	2
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08B30287730	1
Fagron	Clobetasolpropionat	13K08-B30-287730	2
Fagron	Clobetasolpropionat	1405018-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07	3
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293560	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293561	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293562	9
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305985	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305986	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14C03-B07-305987	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30_B07_302112	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302112	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302113	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302114	11
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302115	2
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30B07-302116	1
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-302116	4
Fagron	Clobetasolpropionat	14G30-B07-303114	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15/15-B04-317699	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15a14-b02-303125	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15A14-B02-303125	12
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02_310473	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15c23-b02-310473	2
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310473	12
Fagron	Clobetasolpropionat	15C23-B02-310522	3
Fagron	Clobetasolpropionat	15G01-B02-311578	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312355	3
Fagron	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312860	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-316615	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15j15-B04-317698	1
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-317698	6
Fagron	Clobetasolpropionat	15J15-B04-317699	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16106704	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321032	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321033	3
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321034	3
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321035	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-321036	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16E04-B12-322020	4
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	5
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18B02325571	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325571	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325572	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-325573	8
Fagron	Clobetasolpropionat	16G18-B02-32571	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-328012	14
Fagron	Clobetasolpropionat	16H22-B07-330169	3
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-331220	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16k24-b04-332086	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-332086	6
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333120	5
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24B04333121	1
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333121	2
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333143	5
Fagron	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333120	1
Fagron	Clobetasolpropionat	170402001	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1704020-01	4
Fagron	Clobetasolpropionat	17096708	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04B02335335	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-335335	5
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04B02336882	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-336882	2
Fagron	Clobetasolpropionat	17e04-b02-338441	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	6
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340175	6
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340176	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341742	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17g14-b12-341743	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17G14-B12-341743	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18B02-344841	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-344841	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-344842	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-345403	7
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-345404	4
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18B02347991	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02347991	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347991	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347992	4
Fagron	Clobetasolpropionat	17l18-b02-347993	1
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-347993	6
Fagron	Clobetasolpropionat	17L18-B02-351867	3
Fagron	Clobetasolpropionat	17LK18-B02-344841	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02_357669	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-b02-0002	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353201	5
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353202	6
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-353203	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-354809	2
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355065	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355390	3
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-355657	3
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-B02-357670	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-BO2-353202	2
Fagron	Clobetasolpropionat	18/12-BO2-354809	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-357669	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1812-B02-353202	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1812-B02-353203	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02	5
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02_357670	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-353202	4
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-353203	2
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-355065	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-355390	4
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-355391	3
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-357669	3
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-B02-357670	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18I12-BO2-355391	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-353202	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-353203	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-354809	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-355065	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-355657	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-B02-357669	1
Fagron	Clobetasolpropionat	18112-Bo2-353201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clobetasolpropionat	19/L10F02-366943	1
Fagron	Clobetasolpropionat	1903014-01	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03	2
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03-360420	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03-360421	3
Fagron	Clobetasolpropionat	19b06-b03-360603	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03-360603	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19B06-B03-60603	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19G23_B05_363805	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19G23-B05	3
Fagron	Clobetasolpropionat	19G23-B05-363804	3
Fagron	Clobetasolpropionat	19G23-B05-363805	2
Fagron	Clobetasolpropionat	19G23-B05-363806	10
Fagron	Clobetasolpropionat	19G23-B05-363808	2
Fagron	Clobetasolpropionat	19G23-B05-363806	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19J02-F02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19J02-F02-365320	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19J02-F02-365321	4
Fagron	Clobetasolpropionat	19J02F02-365322	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19J02-F02365322	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19J02-F02-365322	5
Fagron	Clobetasolpropionat	19J02-F02-365324	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19L10-F02	1
Fagron	Clobetasolpropionat	19L10-F02-366941	2
Fagron	Clobetasolpropionat	19L10-F02-366942	2
Fagron	Clobetasolpropionat	19L10F02366943	2
Fagron	Clobetasolpropionat	19L10-F02-366943	4
Fagron	Clobetasolpropionat	19L10-F02-366945	1
Fagron	Clobetasolpropionat	20F24-F03-374147	2
Fagron	Clobetasolpropionat	20F24-F03-374148	1
Fagron	Clobetasolpropionat	341743	1
Fagron	Clobetasolpropionat	3713M-02835	1
Fagron	Clobetasolpropionat	B05-3638004	1
Fagron	Clobetasolpropionat	B05-3638006	1
Fagron	Clobetasolpropionat	B05-3680006	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CLO101/0417	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CLO103/0518	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CLO105/0519	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CLO111/1018	1
Fagron	Clobetasolpropionat	CLO113/0619	1
Fagron	Clobetasolpropionat	F02-3669401	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0292-M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NS0486M	1
Fagron	Clobetasolpropionat	NT0421M	3
Fargon/Phoenix 23.01.2018	Clobetasolpropionat	17E04-B02-338441	1
Fargon	Clobetasolpropionat	14C03-B07	1
Farmabios S.p.A./Caesar...	Clobetasolpropionat	14338006	1
Farmabios S.p.A/AHD	Clobetasolpropionat	18082708	1
Farmabios S.p.A/AHD	Clobetasolpropionat	18082718	1
Fgaron	Clobetasolpropionat	15H26-B03	1
fgron Services B.V./ Gehe	Clobetasolpropionat	F02-3669401	1
Fiebig	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Finteler Apotheke	Clobetasolpropionat	16K24-B04-333121	2
Fischar	Clobetasolpropionat	14188506	1
GEHE 21.03.2014	Clobetasolpropionat	1211021-02	1
Gehe amax	Clobetasolpropionat	15439501	1
Gehe amax	Clobetasolpropionat	18300204	1
Gehe/Euroh	Clobetasolpropionat	190301401	1
Gehe	Clobetasolpropionat	10D21-N04	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12107606	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Clobetasolpropionat	12342306	2
Gehe	Clobetasolpropionat	12342310	1
Gehe	Clobetasolpropionat	12J25-N01	1
Gehe	Clobetasolpropionat	1408018-02	1
Gehe	Clobetasolpropionat	1408018-03	1
Gehe	Clobetasolpropionat	14188504	1
Gehe	Clobetasolpropionat	15234003	1
Gehe	Clobetasolpropionat	1606022-01	2
Gehe	Clobetasolpropionat	16106701	1
Gehe	Clobetasolpropionat	16106704	1
GEHE	Clobetasolpropionat	16G18-B02-324627	1
Gehe	Clobetasolpropionat	170402001	1
Gehe	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Gehe	Clobetasolpropionat	17096705	1
GEHE	Clobetasolpropionat	17096707	1
Gehe	Clobetasolpropionat	17096708	1
Gehe	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
GEHE	Clobetasolpropionat	18082702	1
Gehe	Clobetasolpropionat	18082703	1
Gehe	Clobetasolpropionat	183002001	2
Gehe	Clobetasolpropionat	18I12-B02-353203	1
Gehe	Clobetasolpropionat	18I12-B02-355391	1
Gehe	Clobetasolpropionat	1903014-01	2
gehe	Clobetasolpropionat	APCLPM03616C	1
HCK	Clobetasolpropionat	11/05-N06	1
Hedinger/ Sanacorp	Clobetasolpropionat	APAPL/035/E-12C	1
Hedinger	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Henry Lamotte	Clobetasolpropionat	16106704	1
Heyl/Noweda	Clobetasolpropionat	15234001	2
Ichtyol / Noweda	Clobetasolpropionat	17325605	1
Jenapharm/Noweda	Clobetasolpropionat	15234004	1
Jenne	Clobetasolpropionat	17325601	2
L10	Clobetasolpropionat	16106703	2
L10	Clobetasolpropionat	18082708	1
L12	Clobetasolpropionat	16106711	1
L12	Clobetasolpropionat	17325602	1
Midas	Clobetasolpropionat	16106704	2
Midas	Clobetasolpropionat	17096705	1
Nachprüfung vom 19.06.17	Clobetasolpropionat	9302004	2
Nachprüfung	Clobetasolpropionat	2082019-11	1
Newchem S.p.A.	Clobetasolpropionat	192245008	1
Newchem/Phoenix	Clobetasolpropionat	NZ0263M	2
Noweda 6.4.17	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Noweda/ Ichthyol	Clobetasolpropionat	15439503	1
Noweda/Anzag	Clobetasolpropionat	13269504	3
Noweda/EuRo	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
Noweda	Clobetasolpropionat	11300702	1
Noweda	Clobetasolpropionat	12342305	1
Noweda	Clobetasolpropionat	12342310	1
Noweda	Clobetasolpropionat	13134701	1
Noweda	Clobetasolpropionat	13134705	1
Noweda	Clobetasolpropionat	14338007	1
Noweda	Clobetasolpropionat	15234004	1
Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Noweda	Clobetasolpropionat	16106720	1
Noweda	Clobetasolpropionat	17096706	1
Noweda	Clobetasolpropionat	17325605	1
Noweda	Clobetasolpropionat	17G14-B12-340175	1
Noweda	Clobetasolpropionat	1804002-01	2
Noweda	Clobetasolpropionat	18300202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Clobetasolpropionat	18300204	1
Noweda	Clobetasolpropionat	18300213	1
Noweda	Clobetasolpropionat	20004302006	1
Noweda	Clobetasolpropionat	2005025-01	3
Oberlinden Apotheke	Clobetasolpropionat	B0054/116010Mg60g	1
Ph.Eur 8.0	Clobetasolpropionat	16106709	1
Phoenix 02.04.2014	Clobetasolpropionat	1211021-03	3
Phoenix 24.11.2017	Clobetasolpropionat	17096706	1
Phoenix 29.11.12	Clobetasolpropionat	700225	2
Phoenix WE 29.04.17 -15...	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Phoenix/Cealo	Clobetasolpropionat	17096701	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	13K08B30287728	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	15439502	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	16h22-b07-328012	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	16H-B07-330169	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	18082703	2
Phoenix	Clobetasolpropionat	18082709	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	183002001	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	1903014-01	2
Phoenix	Clobetasolpropionat	192245002	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	20004302003	2
Phoenix	Clobetasolpropionat	200451305	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	21001700007	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	2100170003	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	3063	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	3365	1
Phoenix	Clobetasolpropionat	3366	1
Phönix Caesar u. Loretz	Clobetasolpropionat	13269508	1
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	1211021-02	3
Phönix Gotha	Clobetasolpropionat	18082708	1
phönix herne	Clobetasolpropionat	180400201	1
Phönix, Caesar&Loretz G...	Clobetasolpropionat	18300213	1
Phönix/Apo-Ident	Clobetasolpropionat	1606022-02	1
Phönix/Euro	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Phönix	Clobetasolpropionat		1
Phönix	Clobetasolpropionat	1211021-04	1
Phönix	Clobetasolpropionat	13134701	1
phönix	Clobetasolpropionat	15439503	1
phönix	Clobetasolpropionat	15439504	1
Phönix	Clobetasolpropionat	15H26-B03-312860	1
Phönix	Clobetasolpropionat	16106703	1
phönix	Clobetasolpropionat	16106704	1
Phönix	Clobetasolpropionat	17096706	2
Phönix	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
phönix	Clobetasolpropionat	18082703	1
Phönix	Clobetasolpropionat	18300204	1
Phönix	Clobetasolpropionat	20004302002	1
Phönix	Clobetasolpropionat	2002025-01	1
Phönix	Clobetasolpropionat	200990910	1
Phönix	Clobetasolpropionat	2109003-01	1
Phönix	Clobetasolpropionat	3161	1
Phönix	Clobetasolpropionat	3182	1
PhönixWE24.10.2014 EK...	Clobetasolpropionat	1211021-04	1
Raben-Apotheke Mildenau	Clobetasolpropionat	13k08-b30-287727	1
Röntgen	Clobetasolpropionat	1804002-01	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1108044-03	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107608	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12107609	2
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1211021-01	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	12342310	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13269507	1
sanacorp	Clobetasolpropionat	13269508	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	13g23n01	1
sanacorp	Clobetasolpropionat	14188506	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	15234003	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	1606022-02	2
Sanacorp	Clobetasolpropionat	18082708	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	18300204	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	18I12-B02_357669	1
Sanacorp	Clobetasolpropionat	20004302009	1
Sanacorp;19.03.15;87,60EUR	Clobetasolpropionat	14C03-B07-293563	1
Symbiotica / Noweda	Clobetasolpropionat	1704020-01	1
Symbiotica Spec. Ing. (...	Clobetasolpropionat	19J02-F02-365322	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	1108044-04	1
Symbiotica Spec./Phönix	Clobetasolpropionat	CLO-B12153/0711	1
Symbiotica Spec.	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
symbiotica/gehe	Clobetasolpropionat	1211021-03	1
Symbiotica/Noweda	Clobetasolpropionat	CLO119/1217	1
Symbiotica/Phönix	Clobetasolpropionat	1408018-02	1
Symbiotica/Sanacorp	Clobetasolpropionat	1408018-03	1
Symbiotica	Clobetasolpropionat	2005025-01	2
Symbiotitica/Noweda	Clobetasolpropionat	1606022-01	1
WE: 20.01.16	Clobetasolpropionat	15234004	1

- 179 304 Spektren von 1177 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 102 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clobetasolpropionat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	740	0	132 961
Typ B	0	790	0	145 884
Typ C	0	3363	61	179 304

Die Substanz/Substanzgruppe *Clobetasolpropionat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,1892 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2405 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,2185 % (> 98,1308 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21092	21092	0,00	82,44
21473	21473	0,00	58,23
21611	21611	0,00	55,36
21802	21802	0,00	122,26
21896	21896	0,00	86,70
22714	22714	0,00	54,20
22724	21092	5,99	81,41
24691	25349	8,17	53,52
24904	24904	0,00	87,90
25349	25349	0,00	52,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clonidinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20637-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clonidinhydrochlorid; Clonidini hydrochloridum; Clonidinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Clonidinhydrochlorid	3	6	5

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Ambroxolhydrochlorid	168,22	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Clonidinhydrochl…	13I25-B07	21220	40	20131009
Fagron	Clonidinhydrochl…	14H11-B04-311163	21966	60	AR-18-FG-006797-02
Fagron	Clonidinhydrochl…	14H11-B04-311163	22967	40	20140929
Fagron	Clonidinhydrochl…	14H11-B04-311163	22967SI	40	20140929
Fagron	Clonidinhydrochl…	19B27-B02-361777	24687	40	20190607

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 660 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.

- 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
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23228	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	18B12-B04-353341	24443	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	20D29-F02-374142	25785	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	21F07-B03-213617	25907	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	22A26-B04-216708	26141	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	22B22-B03-216999	26142	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	21966SI†	60
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23228SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23410	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01-332270	23410SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	18B12-B04-353341	24443SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	19B27-B02-361777	24687SI†	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	20D29-F02-374142	25785SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	21F07-B03-213617	25907SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	22A26-B04-216708	26141SI	40
Fagron	Clonidinhydrochlorid	22B22-B03-216999	26142SI	40

- 146 014 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 47 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-298642	1
Fagron	Clonidinhydrochlorid	14H11-B04-311163	42
Fagron	Clonidinhydrochlorid	15L11-B01	1
Fagron	Clonidinhydrochlorid	18B12-B04-353341	1
Fagron	Clonidinhydrochlorid	20D29-F02-370567	1
Fagron	Clonidinhydrochlorid	77543E004	1

- 182 681 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 615 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clonidinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	660	0	146 014
Typ C	0	47	0	182 681

Die Substanz/Substanzgruppe *Clonidinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,0909 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 87,2340 %)

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21220	21966	21,59	199,82
21966	21966	0,00	220,52
22967	21966	29,74	197,36
24687	21966	35,16	197,74

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Clotrimazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20000-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Clotrimazol; Clotrimazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Clotrimazol	12	12	719

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bifonazol	45,61	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Clotrimazol	13184113	21087	40	20130614
Caelo	Clotrimazol	13224204	21114	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	13224220	21352	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	13224220	21353	40	20130815
Caelo	Clotrimazol	153956	23791	40	20151215*
Caelo	Clotrimazol	21000121	25649	40	20210330*
Caelo	Clotrimazol	21000123	25656	40	20210330*
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	21207	40	20130823
Euro OTC	Clotrimazol	1510003	22229	60	20151111*
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	20794	40	20120322
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	21259	40	20140225
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	21264	40	20140319
Fagron	Clotrimazol	22A21-B02-217361	26137	40	20220411

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 133 161 Spektren aus insgesamt 2457 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.

- 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	Clotrimazol	12320815	20861	30
Caelo	Clotrimazol	171116	23322	40
Caelo	Clotrimazol	17111616	23781	40
Caelo	Clotrimazol	190161	24512	40
Caelo	Clotrimazol	190162	24517	40
Caelo	Clotrimazol	21004117	26001	40
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	22793	40
Euro OTC	Clotrimazol	1703028	23129	40
Euro OTC	Clotrimazol	1808028	24298	40
Euro OTC	Clotrimazol	1902004	24461	40
Euro OTC	Clotrimazol	2007033	25300	40
Euro OTC	Clotrimazol	2103024	25672	40
Caelo	Clotrimazol	21004117	26001SI	10
Fagron	Clotrimazol	22A21-B02-217361	26137SI†	20

- 146 174 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5220 Spektren von 1027 *Apo-Ident*-Kunden aus 763 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 717 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Clotrimazol	1306036-01	1
	Clotrimazol	14C04-B30-291661	1
A.H.D.	Clotrimazol	14337801	1
AHD 27.10 Ek.7,07	Clotrimazol	1607046	1
AHD/EuRho	Clotrimazol	1902004-01	1
AHD/Euro	Clotrimazol	1808028-02	1
AHD/Hedinger	Clotrimazol	14337807	1
AHD	Clotrimazol	13184105	1
AHD	Clotrimazol	1703028-03	1
AHD	Clotrimazol	1808028-01	1
AHD	Clotrimazol	18A18-B05-352114	1
AHD	Clotrimazol	1902004-01	1
AHD	Clotrimazol	19B14-B01-359538	1
Alliance Healthcare	Clotrimazol	1309034-01	1
Alliance Healthcare	Clotrimazol	18147216	1
Alliance Healthcare	Clotrimazol	AP1510003-01C	1
Alliance/Euro	Clotrimazol	1703028-01	1
Allianz Healthcare	Clotrimazol	18g10-b06-355382	1
Anzag	Clotrimazol	14C04-B30-2916618	1
Anzag	Clotrimazol	15395610	1
Anzag	Clotrimazol	15G14-B06	1
Anzag	Clotrimazol	1703028-01	1
Anzag	Clotrimazol	2007033-02	1
apo ident	Clotrimazol	1607046-02	1
apo-ident	Clotrimazol	1902004-03	1
apomix	Clotrimazol	14B05-B36	1
apomix	Clotrimazol	15G14-B05-311100	1
apomix	Clotrimazol	15G14-B05-311103	3
Audor Pharma	Clotrimazol	1703/0016CC	1
Audor Pharma	Clotrimazol	1703028-02	1
Audor Pharma	Clotrimazol	2007033-01	1
Audor Pharma	Clotrimazol	2007033-02	1
Audor Pharma	Clotrimazol	AP1306036-01C	1
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016C	2
Audor Pharma	Clotrimazol	APCLT/1703/0016CC	4
Beiersdorf	Clotrimazol	15395611	1
Bombastus	Clotrimazol	1210039/02	1
Bombastus	Clotrimazol	12320815	1
Bombastus	Clotrimazol	14337817	1
Bombastus	Clotrimazol	1607046-01	2
Bombastus	Clotrimazol	17360203	1
Bombastus	Clotrimazol	18147211	1
Bombastus	Clotrimazol	Validierungsmessung	1
Caeelo / Gehe	Clotrimazol	18147211	1
cael	Clotrimazol	19016208	2

fortgesetzt auf folgender Seite

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caello/Anzag	Clotrimazol	14337815	1
Caelo	Clotrimazol		9
Caelo	Clotrimazol	10147203	1
Caelo	Clotrimazol	10247328	3
Caelo	Clotrimazol	1070716	1
Caelo	Clotrimazol	108/AKD1	1
Caelo	Clotrimazol	11/22-N10	1
Caelo	Clotrimazol	1105014-02	1
Caelo	Clotrimazol	11081201	1
Caelo	Clotrimazol	11305506	2
Caelo	Clotrimazol	11305507	1
Caelo	Clotrimazol	11305511	1
Caelo	Clotrimazol	11305513	8
Caelo	Clotrimazol	1150817/16234512	1
Caelo	Clotrimazol	1170717	1
Caelo	Clotrimazol	11-K21-N19	1
Caelo	Clotrimazol	1210030-02	1
Caelo	Clotrimazol	1210039-01	1
Caelo	Clotrimazol	12159902	11
Caelo	Clotrimazol	12159904	2
Caelo	Clotrimazol	12159911	2
Caelo	Clotrimazol	12159913	9
Caelo	Clotrimazol	12159916	6
Caelo	Clotrimazol	12320805	4
Caelo	Clotrimazol	12320806	5
Caelo	Clotrimazol	12320807	4
Caelo	Clotrimazol	12320808	11
Caelo	Clotrimazol	12320809	4
Caelo	Clotrimazol	12320813	3
Caelo	Clotrimazol	12320814	9
Caelo	Clotrimazol	12320815	1
Caelo	Clotrimazol	1234567	1
Caelo	Clotrimazol	1259913	1
Caelo	Clotrimazol	12B27-N05	2
Caelo	Clotrimazol	12E02-N12	2
Caelo	Clotrimazol	12E30-N07	1
Caelo	Clotrimazol	12I21-N04	1
Caelo	Clotrimazol	1306036	1
Caelo	Clotrimazol	130603601	1
Caelo	Clotrimazol	1306036-01	4
Caelo	Clotrimazol	1309034-02	3
Caelo	Clotrimazol	1309034-C1	1
Caelo	Clotrimazol	13148007	1
Caelo	Clotrimazol	13184103	10
Caelo	Clotrimazol	13184105	13
Caelo	Clotrimazol	13184111	7
Caelo	Clotrimazol	131841111	1
Caelo	Clotrimazol	13184113	2
Caelo	Clotrimazol	132234216	1
Caelo	Clotrimazol	1322401	1
Caelo	Clotrimazol	13224201	21
Caelo	Clotrimazol	13224204	2
Caelo	Clotrimazol	13224210	11
Caelo	Clotrimazol	13224211	5
Caelo	Clotrimazol	13224212	8
Caelo	Clotrimazol	13224214	9
Caelo	Clotrimazol	13224215	3
Caelo	Clotrimazol	13224216	9
Caelo	Clotrimazol	13224217	9
Caelo	Clotrimazol	13224218	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	13224219	7
Caelo	Clotrimazol	13224220	6
Caelo	Clotrimazol	13224221	2
Caelo	Clotrimazol	13224225	2
Caelo	Clotrimazol	132243218	1
Caelo	Clotrimazol	13324204	1
Caelo	Clotrimazol	1409027-02	2
Caelo	Clotrimazol	1409027-03	3
Caelo	Clotrimazol	1409027-04	1
Caelo	Clotrimazol	14101716	1
Caelo	Clotrimazol	141104C	1
Caelo	Clotrimazol	14144905	17
Caelo	Clotrimazol	14144911	13
Caelo	Clotrimazol	14144912	2
Caelo	Clotrimazol	14144913	2
Caelo	Clotrimazol	14144914	8
Caelo	Clotrimazol	14144917	5
Caelo	Clotrimazol	14144918	12
Caelo	Clotrimazol	143337811	1
Caelo	Clotrimazol	14337801	13
Caelo	Clotrimazol	14337802	8
Caelo	Clotrimazol	14337807	12
Caelo	Clotrimazol	14337809	14
Caelo	Clotrimazol	14337811	4
Caelo	Clotrimazol	14337812	7
Caelo	Clotrimazol	14337813	8
Caelo	Clotrimazol	14337814	9
Caelo	Clotrimazol	14337815	10
Caelo	Clotrimazol	14337816	16
Caelo	Clotrimazol	14337817	15
Caelo	Clotrimazol	14337818	12
Caelo	Clotrimazol	14337819	7
Caelo	Clotrimazol	14337824	3
Caelo	Clotrimazol	14337824NP	1
Caelo	Clotrimazol	14337827	10
Caelo	Clotrimazol	14337828	10
Caelo	Clotrimazol	14337829	20
Caelo	Clotrimazol	14337830	3
Caelo	Clotrimazol	14337832	1
Caelo	Clotrimazol	1437816	1
Caelo	Clotrimazol	14B05-B35	1
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291167	1
Caelo	Clotrimazol	14B05-B36-291168	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-b30-291656	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B30-291656	2
Caelo	Clotrimazol	14c04-B31	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-294939	1
Caelo	Clotrimazol	14c04-b31-299954	2
Caelo	Clotrimazol	14C04B31-299954	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B31-299955	1
Caelo	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Caelo	Clotrimazol	1510003-01	4
Caelo	Clotrimazol	15295603	1
Caelo	Clotrimazol	15395602	19
Caelo	Clotrimazol	15395603	9
Caelo	Clotrimazol	15395604	13
Caelo	Clotrimazol	15395605	15
Caelo	Clotrimazol	1539561	1
Caelo	Clotrimazol	15395610	7
Caelo	Clotrimazol	15395611	13

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	15395613	8
Caelo	Clotrimazol	15395614	8
Caelo	Clotrimazol	15395615	8
Caelo	Clotrimazol	15395617	12
Caelo	Clotrimazol	15395618	19
Caelo	Clotrimazol	15395623	2
Caelo	Clotrimazol	1539613	1
Caelo	Clotrimazol	153965604	1
Caelo	Clotrimazol	156546	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-311103	2
Caelo	Clotrimazol	15G14-B05-316483	2
Caelo	Clotrimazol	15G14-B06-311054	1
Caelo	Clotrimazol	15G14-B06-311057	1
Caelo	Clotrimazol	16051913	1
Caelo	Clotrimazol	160614	1
Caelo	Clotrimazol	160704601	1
Caelo	Clotrimazol	1607046-01	7
Caelo	Clotrimazol	1607046-02	7
Caelo	Clotrimazol	16131901	1
Caelo	Clotrimazol	1623417	1
Caelo	Clotrimazol	16234501	7
Caelo	Clotrimazol	16234502	5
Caelo	Clotrimazol	16234503	18
Caelo	Clotrimazol	16234504	10
Caelo	Clotrimazol	16234505	28
Caelo	Clotrimazol	16234506	1
Caelo	Clotrimazol	16234509	10
Caelo	Clotrimazol	16234511	18
Caelo	Clotrimazol	16234512	18
Caelo	Clotrimazol	16234513	26
Caelo	Clotrimazol	162345135319	1
Caelo	Clotrimazol	16234515	1
Caelo	Clotrimazol	16234517	10
Caelo	Clotrimazol	16234520	24
Caelo	Clotrimazol	16234521	9
Caelo	Clotrimazol	16234522	21
Caelo	Clotrimazol	162345225555	1
Caelo	Clotrimazol	16234523	1
Caelo	Clotrimazol	16234525	6
Caelo	Clotrimazol	1623455	1
Caelo	Clotrimazol	16B09-B06-3115007	1
Caelo	Clotrimazol	16B09B06311506	1
Caelo	Clotrimazol	16B09-B06-311785	1
Caelo	Clotrimazol	16B11-B04-322393	1
Caelo	Clotrimazol	16B11-B04-325221	1
Caelo	Clotrimazol	16E20-B10	2
Caelo	Clotrimazol	16E20-B10-324555	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02_330236	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-329385	4
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-329386	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-330216	2
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-335773	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-344817	1
Caelo	Clotrimazol	16J07-B02-344818	2
Caelo	Clotrimazol	17/25-B06-345048	1
Caelo	Clotrimazol	17011601	1
Caelo	Clotrimazol	1703028	1
Caelo	Clotrimazol	170302801	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	1703028-01	12
Caelo	Clotrimazol	1703028-02	4
Caelo	Clotrimazol	170302803	1
Caelo	Clotrimazol	1703028-03	4
Caelo	Clotrimazol	1703028-0318147206	1
Caelo	Clotrimazol	17053186	1
Caelo	Clotrimazol	171113608	1
Caelo	Clotrimazol	17111601	15
Caelo	Clotrimazol	17111603	3
Caelo	Clotrimazol	17111604	8
Caelo	Clotrimazol	17111605	19
Caelo	Clotrimazol	17111606	29
Caelo	Clotrimazol	17111608	12
Caelo	Clotrimazol	1711161	1
Caelo	Clotrimazol	17111612	1
Caelo	Clotrimazol	17111613	25
Caelo	Clotrimazol	17111615	27
Caelo	Clotrimazol	17111616	33
Caelo	Clotrimazol	17111617	5
Caelo	Clotrimazol	1711603	2
Caelo	Clotrimazol	1711604	2
Caelo	Clotrimazol	1711605	1
Caelo	Clotrimazol	1711606	2
Caelo	Clotrimazol	1711613	2
Caelo	Clotrimazol	1711816	1
Caelo	Clotrimazol	17260204	1
Caelo	Clotrimazol	1736002001	1
Caelo	Clotrimazol	173600201	2
Caelo	Clotrimazol	17360023	1
Caelo	Clotrimazol	17360201	28
Caelo	Clotrimazol	17360202	34
Caelo	Clotrimazol	17360203	15
Caelo	Clotrimazol	17360204	27
Caelo	Clotrimazol	17A19-B04	1
Caelo	Clotrimazol	17A19-B04-332097	1
Caelo	Clotrimazol	17A19-B04-340476	1
Caelo	Clotrimazol	17J25-B06-345045	1
Caelo	Clotrimazol	17J25-B06-345048	1
Caelo	Clotrimazol	17J25-B06-347476	1
Caelo	Clotrimazol	18016104	1
Caelo	Clotrimazol	1808028-01	7
Caelo	Clotrimazol	1808028-02	5
Caelo	Clotrimazol	18081408	1
Caelo	Clotrimazol	1814211	1
Caelo	Clotrimazol	18147101	44
Caelo	Clotrimazol	18147102	39
Caelo	Clotrimazol	18147103	22
Caelo	Clotrimazol	181471035763	1
Caelo	Clotrimazol	18147201	2
Caelo	Clotrimazol	18147202	2
Caelo	Clotrimazol	18147203	37
Caelo	Clotrimazol	18147206	1
Caelo	Clotrimazol	18147208	2
Caelo	Clotrimazol	18147210	53
Caelo	Clotrimazol	18147211	47
Caelo	Clotrimazol	18147212	12
Caelo	Clotrimazol	18147215	3
Caelo	Clotrimazol	18147216	7
Caelo	Clotrimazol	18147217	7
Caelo	Clotrimazol	1847103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	1882321	2
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-347865	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-348429	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-349662	1
Caelo	Clotrimazol	18A18B05350778	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-350780	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-350781	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-b05-352115	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-B05-352115	1
Caelo	Clotrimazol	18A18-B056-352115	1
Caelo	Clotrimazol	18G10-B06-352425	1
Caelo	Clotrimazol	18G10-B06-352427	2
Caelo	Clotrimazol	190016207	1
Caelo	Clotrimazol	19015107	1
Caelo	Clotrimazol	190160106	1
Caelo	Clotrimazol	1901606	1
Caelo	Clotrimazol	19016103	19
Caelo	Clotrimazol	19016104	16
Caelo	Clotrimazol	19016105	28
Caelo	Clotrimazol	19016106	24
Caelo	Clotrimazol	19016107	24
Caelo	Clotrimazol	19016108	16
Caelo	Clotrimazol	19016115	1
Caelo	Clotrimazol	19016115P-191111-1	1
Caelo	Clotrimazol	19016116	23
Caelo	Clotrimazol	19016119	23
Caelo	Clotrimazol	190162001	2
Caelo	Clotrimazol	19016202	18
Caelo	Clotrimazol	19016203	19
Caelo	Clotrimazol	19016204	18
Caelo	Clotrimazol	19016205	12
Caelo	Clotrimazol	19016206	13
Caelo	Clotrimazol	19016207	1
Caelo	Clotrimazol	19016208	19
Caelo	Clotrimazol	19016210	2
Caelo	Clotrimazol	19016212	1
Caelo	Clotrimazol	190200401	1
Caelo	Clotrimazol	1902004-01	3
Caelo	Clotrimazol	19052401	1
Caelo	Clotrimazol	1906106	1
Caelo	Clotrimazol	190652002	1
Caelo	Clotrimazol	1916202	1
Caelo	Clotrimazol	192004-03	1
Caelo	Clotrimazol	19B14-B01	1
Caelo	Clotrimazol	19B14-B01-359537	1
Caelo	Clotrimazol	19B14-B01-359539	2
Caelo	Clotrimazol	19J23-F06-367382	1
Caelo	Clotrimazol	200000	1
Caelo	Clotrimazol	200000000094008	1
Caelo	Clotrimazol	200000092005	1
Caelo	Clotrimazol	200000094004	1
Caelo	Clotrimazol	2000004002	1
Caelo	Clotrimazol	200000892006	1
Caelo	Clotrimazol	20000092002	15
Caelo	Clotrimazol	20000092005	8
Caelo	Clotrimazol	20000092006	15
Caelo	Clotrimazol	20000092007	19
Caelo	Clotrimazol	2000009202	1
Caelo	Clotrimazol	20000094001	1
Caelo	Clotrimazol	20000094002	20

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Clotrimazol	20000094003	17
Caelo	Clotrimazol	200000940033	1
Caelo	Clotrimazol	20000094004	25
Caelo	Clotrimazol	20000094005	23
Caelo	Clotrimazol	20000094006	24
Caelo	Clotrimazol	20000094007	1
Caelo	Clotrimazol	20000094008	10
Caelo	Clotrimazol	20000094009	1
Caelo	Clotrimazol	20000094012	1
Caelo	Clotrimazol	2000009404	2
Caelo	Clotrimazol	2000009408	1
Caelo	Clotrimazol	2000092002	1
Caelo	Clotrimazol	2000092006	1
Caelo	Clotrimazol	2000092007	1
Caelo	Clotrimazol	2000094003	1
Caelo	Clotrimazol	2000094004	1
Caelo	Clotrimazol	2000094005	1
Caelo	Clotrimazol	20003904003	8
Caelo	Clotrimazol	20003904004	23
Caelo	Clotrimazol	20003904005	7
Caelo	Clotrimazol	20003904008	2
Caelo	Clotrimazol	2007033-01	3
Caelo	Clotrimazol	20111018	1
Caelo	Clotrimazol	20111115	1
Caelo	Clotrimazol	20160801	5
Caelo	Clotrimazol	20H26F05373737	1
Caelo	Clotrimazol	21000121002	20
Caelo	Clotrimazol	21000121003	21
Caelo	Clotrimazol	21000121004	21
Caelo	Clotrimazol	21000121005	1
Caelo	Clotrimazol	21000121006	8
Caelo	Clotrimazol	21000121008	3
Caelo	Clotrimazol	21000121009	8
Caelo	Clotrimazol	21000121010	9
Caelo	Clotrimazol	21000121013	1
Caelo	Clotrimazol	21000123006	2
Caelo	Clotrimazol	21000123008	8
Caelo	Clotrimazol	21000211006	1
Caelo	Clotrimazol	2217Q-01276	1
Caelo	Clotrimazol	26071305	1
Caelo	Clotrimazol	310316-5-461	1
Caelo	Clotrimazol	311111	1
Caelo	Clotrimazol	3335	1
Caelo	Clotrimazol	3456575	1
Caelo	Clotrimazol	412091-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	415050-2-P	1
Caelo	Clotrimazol	418072-1-P	1
Caelo	Clotrimazol	5117E-01276	1
Caelo	Clotrimazol	700135-0006	1
Caelo	Clotrimazol	8638446	2
Caelo	Clotrimazol	94006	1
Caelo	Clotrimazol	94008	1
Caelo	Clotrimazol	AP1510003-01C	1
Caelo	Clotrimazol	Fagron	1
Caelo	Clotrimazol	HCZ14218	1
Caelo	Clotrimazol	P-21091821/18147203	1
Caelo	Clotrimazol	PC85	1
Caeolo/Gehe	Clotrimazol	16234521	1
Caesar & Loretz /Phönix	Clotrimazol	2000094004	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Clotrimazol	19016108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clotrimazol	20000092006	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clotrimazol	19016202	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Clotrimazol	19016103	1
Caesar & Loretz GmbH, A...	Clotrimazol	18147203	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Clotrimazol	20000094003	3
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Clotrimazol	20003904004	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Clotrimazol	20000092006	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Clotrimazol	20000094002	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Clotrimazol	20000094003	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Clotrimazol	20003904003	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Clotrimazol	21000121004	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Clotrimazol	19016205	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Clotrimazol	18147211	1
Caesar & Loretz GmbH/AN...	Clotrimazol	19016105	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Clotrimazol	19016106	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Clotrimazol	18147211	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clotrimazol	19016204	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clotrimazol	20000092007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Clotrimazol	20000094002	7
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Clotrimazol	20000094004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Clotrimazol	20000092006	1
Caesar & Loretz GmbH/go...	Clotrimazol	19016105	1
Caesar & Loretz GmbH/go...	Clotrimazol	19016203	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Clotrimazol	19016206	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Clotrimazol	20003904003	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Clotrimazol	21000121010	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Clotrimazol	20000094004	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Clotrimazol	21000121006	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clotrimazol	18147102	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clotrimazol	20000094002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Clotrimazol	20000094005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clotrimazol	20000094004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clotrimazol	21000121004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clotrimazol	21000121013	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Clotrimazol	21000123006	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	19016119	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	19016203	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	20000094006	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	20003904004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	21000121002	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	21000121003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	21000121008	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	AP210225-03	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Clotrimazol	AP210622-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	16J07B02344817	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	17111604	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	17360204	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147103	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147210	12
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147211	5
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147212	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147216	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	18147217	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016103	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016104	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016105	6
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016106	5
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016107	4
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016108	5
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016116	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016119	9
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	190162001	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016202	10
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016203	4
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016204	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016205	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016206	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19016208	8
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	19076708	3
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000092002	7
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000092005	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000092006	9
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000092007	6
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000094002	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000094004	6
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000094005	5
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000094006	7
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000094007	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000094008	6
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20000094012	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	2000094004	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	2000094006	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20003904002	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20003904004	7
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	20003904005	6
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000121003	3
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000121004	10
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000121006	8
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000121008	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000121009	7
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000121010	5
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000123006	2
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000123008	1
Caesar & Loretz GmbH	Clotrimazol	21000123010	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Clotrimazol	20003904003	1
Caesar & Loretz Hilden	Clotrimazol	18147211	1
Caesar & Loretz Hilden	Clotrimazol	19016204	1
Caesar & Loretz Hilden	Clotrimazol	20000094004	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Clotrimazol	18147203	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Clotrimazol	20000092005	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Clotrimazol	21000121002	2
Caesar & Loretz/Noweda	Clotrimazol	20000094002	1
Caesar & Loretz/Noweda	Clotrimazol	20000094005	1
Caesar & Loretz/Sanacorp	Clotrimazol	18147210	1
Caesar & Loretz	Clotrimazol	16234504	1
Caesar & Loretz	Clotrimazol	H20160502	1
Caesar u Loretz	Clotrimazol	15395613	1
Caesar u Loretz	Clotrimazol	16234501	1
Caesar&Lorenz / Gehe	Clotrimazol	19016199	1
Caesar&Lorenz	Clotrimazol	21000121002	1
Caesar&Loretz GmbH,15.0...	Clotrimazol	16234509	1
caesar&loretz GmbH,Phön...	Clotrimazol	15395614	1
Caesar&Loretz GmbH/ San...	Clotrimazol	16234522	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	13184111	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Clotrimazol	14337807	1
Caesar&Loretz GmbH	Clotrimazol	14337814	1
Caesar&loretz,Phoenix	Clotrimazol	14144912	1
Caesar&LoretzGmbH, Phoe...	Clotrimazol	18147212	1
Caesar/Lorenz	Clotrimazol	12320814	1
Caesar/Lorenz	Clotrimazol	13224201	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caleo	Clotrimazol	15395610	1
CALO	Clotrimazol	17360204	1
Cealo/ Anzag	Clotrimazol	1703028-01	2
Cealo/GEHE	Clotrimazol	18147101	2
Cealo/Phoenix	Clotrimazol	19016106	1
Cealo	Clotrimazol	15395610	1
Cealo	Clotrimazol	17111612	1
Cealo	Clotrimazol	18147210	1
Delta	Clotrimazol	1607046-01	1
Dr. Wolff	Clotrimazol	1409027-04	2
E Plus	Clotrimazol	1703028-02	1
E Plus	Clotrimazol	1808028-01	2
EuRho / Phoenix	Clotrimazol	1703028-01	1
EuRho /Gehe	Clotrimazol	1409027-02	1
EuRho AHC	Clotrimazol	1306036-01	1
EuRho/ Fiebig	Clotrimazol	2007033-01	1
EuRho/ Phoenix	Clotrimazol	160704602	1
EuRho/ Phönix	Clotrimazol	1703028-02	1
EuRho/Kehr	Clotrimazol	1703028-02	1
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1210039-02	1
EuRho/Phoenix	Clotrimazol	1409027-01	1
EuRho/Phönix	Clotrimazol	1210039-2	1
EuRho/Phönix	Clotrimazol	1808028-01	1
EuRho/Sanacorp	Clotrimazol	16234522	1
EuRho	Clotrimazol	1108053-02	1
EuRho	Clotrimazol	1203040-02	2
EuRho	Clotrimazol	1203040-03	1
EuRho	Clotrimazol	1210039-02	2
EuRho	Clotrimazol	1306036-01	2
eurho	Clotrimazol	1309034-01	1
eurho	Clotrimazol	1309034-02	2
EuRho	Clotrimazol	1309034-02	1
EuRho	Clotrimazol	1409027-01	2
EuRho	Clotrimazol	1703028-01	2
Eurho	Clotrimazol	1703028-02	2
EuRho	Clotrimazol	18080028-01	1
EuRho	Clotrimazol	1808028-01	1
EuRho	Clotrimazol	1902004-01	5
EuRho	Clotrimazol	1902004-02	2
EuRho	Clotrimazol	1902204-01	1
EuRho	Clotrimazol	2007033-01	1
EuRho	Clotrimazol	2103024-01	1
Euro Gehe	Clotrimazol	1808028-01	1
Euro OCT Pharma/ Sanacorp	Clotrimazol	1409027-04	1
Euro OT/Gehe	Clotrimazol	1409027-03	2
Euro OTC	Clotrimazol		5
Euro OTC	Clotrimazol	1008028	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	110501402	1
Euro OTC	Clotrimazol	1105014-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1108053-02	2
Euro OTC	Clotrimazol	11808028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	120304002	1
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-02	8
Euro OTC	Clotrimazol	1203040-03	9
Euro OTC	Clotrimazol	12082013C	1
Euro OTC	Clotrimazol	1209211276	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	121003901	3
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-01	24
Euro OTC	Clotrimazol	1210039-02	22
Euro OTC	Clotrimazol	1306036	1
Euro OTC	Clotrimazol	130603601	3
Euro OTC	Clotrimazol	1306036-01	39
Euro OTC	Clotrimazol	1306306-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	130636-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	1309034	1
Euro OTC	Clotrimazol	130903401	5
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-01	21
Euro OTC	Clotrimazol	130903402	1
Euro OTC	Clotrimazol	1309034-02	21
Euro OTC	Clotrimazol	1309054-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	1314Q1276	1
Euro OTC	Clotrimazol	13418014	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027	6
Euro OTC	Clotrimazol	1409027_03	1
Euro OTC	Clotrimazol	140902701	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-01	29
Euro OTC	Clotrimazol	140902702	3
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02	44
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-02Mg10g	1
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-03	22
Euro OTC	Clotrimazol	1409027-04	30
Euro OTC	Clotrimazol	140927-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	140927-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	14144914	1
Euro OTC	Clotrimazol	14C04-B31-291660	1
Euro OTC	Clotrimazol	150003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	150003-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	15010003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	15042014C	1
Euro OTC	Clotrimazol	15072014A	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1510003_01	1
Euro OTC	Clotrimazol	151000301	1
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-01	57
Euro OTC	Clotrimazol	1510003-02	24
Euro OTC	Clotrimazol	151003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1605003C	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607045-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046	1
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-0	1
Euro OTC	Clotrimazol	160704601	5
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-01	69
Euro OTC	Clotrimazol	160704602	2
Euro OTC	Clotrimazol	1607046-02	39
Euro OTC	Clotrimazol	1607064-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	16074046-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	160802801	1
Euro OTC	Clotrimazol	1609046-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234504	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234505	1
Euro OTC	Clotrimazol	16234511	1
Euro OTC	Clotrimazol	16B11-B04-320088	1
Euro OTC	Clotrimazol	16J07-B02-341842	1
Euro OTC	Clotrimazol	170028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703025-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	1703028	5
Euro OTC	Clotrimazol	1703028/03	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302801	7
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-01	115
Euro OTC	Clotrimazol	170302801-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302802	1
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-02	70
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	170302803	2
Euro OTC	Clotrimazol	1703028-03	59
Euro OTC	Clotrimazol	17053183	1
Euro OTC	Clotrimazol	170615C/1703028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	17111606	1
Euro OTC	Clotrimazol	17360201	1
Euro OTC	Clotrimazol	17A021	1
Euro OTC	Clotrimazol	17J25B06347476	1
Euro OTC	Clotrimazol	180002801	1
Euro OTC	Clotrimazol	180028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808018-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808025-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028	4
Euro OTC	Clotrimazol	1808028_01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028_02	1
Euro OTC	Clotrimazol	180802801	4
Euro OTC	Clotrimazol	1808028-01	121
Euro OTC	Clotrimazol	180802802	1
Euro OTC	Clotrimazol	1808028-02	74
Euro OTC	Clotrimazol	1808828-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	18147211	1
Euro OTC	Clotrimazol	1828028-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	19016108	1
Euro OTC	Clotrimazol	190200-02	2
Euro OTC	Clotrimazol	1902001-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1902004	2
Euro OTC	Clotrimazol	1902004_01	1
Euro OTC	Clotrimazol	190200401	5
Euro OTC	Clotrimazol	1902004-01	160
Euro OTC	Clotrimazol	1902004-01HZC14218	1
Euro OTC	Clotrimazol	1902004-02	62
Euro OTC	Clotrimazol	190200403	2
Euro OTC	Clotrimazol	1902004-03	39
Euro OTC	Clotrimazol	190202004-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	190204-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	190204-03	1
Euro OTC	Clotrimazol	19022004-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	19024004-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	1904004-02	1
Euro OTC	Clotrimazol	192004-01	2
Euro OTC	Clotrimazol	20007033-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	2007003-01	1
Euro OTC	Clotrimazol	200703301	2
Euro OTC	Clotrimazol	2007033-01	72
Euro OTC	Clotrimazol	2007033-02	28
Euro OTC	Clotrimazol	2007033-1	1
Euro OTC	Clotrimazol	20130512	1
Euro OTC	Clotrimazol	20160801	5
Euro OTC	Clotrimazol	206718	1
Euro OTC	Clotrimazol	2103024-01	10
Euro OTC	Clotrimazol	21052015B	1
Euro OTC	Clotrimazol	21122013A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Clotrimazol	22091806	1
Euro OTC	Clotrimazol	22122014B	1
Euro OTC	Clotrimazol	2214A-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	23121408	1
Euro OTC	Clotrimazol	2313M01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	2785	1
Euro OTC	Clotrimazol	2881	1
Euro OTC	Clotrimazol	30011402	1
Euro OTC	Clotrimazol	30062002	1
Euro OTC	Clotrimazol	3118A-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	3912E-01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	41(1808028-01)	1
Euro OTC	Clotrimazol	4216M01276	1
Euro OTC	Clotrimazol	4216M-01276	2
Euro OTC	Clotrimazol	6051501	1
Euro OTC	Clotrimazol	700135	2
Euro OTC	Clotrimazol	H20160502	1
Euro OTC	Clotrimazol	HCZ00720	1
Euro OTC	Clotrimazol	HCZ06718	3
Euro OTC	Clotrimazol	HCZ07720	3
Euro OTC	Clotrimazol	HCZ14218	3
euro//Noweda	Clotrimazol	1808028-01	1
EUro/AHD	Clotrimazol	1210039-01	2
Euro/Gehe	Clotrimazol	1607046-02	1
Euro/Gehe	Clotrimazol	1703028-03	1
Euro/Gehe	Clotrimazol	18A18-B05-350778	1
Euro/Noweda	Clotrimazol	1510003-02	1
EURO/Noweda	Clotrimazol	190200401	1
Euro/Phönix	Clotrimazol	1510003-02	1
Euro/Phönix	Clotrimazol	1808028-01	1
Euro/Phönix	Clotrimazol	1902004-01	2
Euro/Sanacorp	Clotrimazol	1703028-02	1
Euro/Sanacorp	Clotrimazol	1808028-01	2
Euro	Clotrimazol	1510003-01	2
Euro	Clotrimazol	160704601	1
EuRoh/ Gehe	Clotrimazol	1808028-01	2
Euroo / Phönix	Clotrimazol	1409027-02	3
Europ Ots Pharma	Clotrimazol	13184105	1
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-01	1
Europharm/Otto	Clotrimazol	1203040-02	1
europharma	Clotrimazol	1306036-01	1
EuroTOC / Noweda	Clotrimazol	1409027-03	1
Fagron	Clotrimazol		2
Fagron	Clotrimazol	10G10B06-352427	1
Fagron	Clotrimazol	11A05-N14	2
Fagron	Clotrimazol	11E17-N10	2
Fagron	Clotrimazol	11F30-N14	2
Fagron	Clotrimazol	11G15-N10	1
Fagron	Clotrimazol	11K21-N19	1
Fagron	Clotrimazol	11L12-N10	5
Fagron	Clotrimazol	12/21-N01	5
Fagron	Clotrimazol	12/21-N04	3
Fagron	Clotrimazol	1210039-01	1
Fagron	Clotrimazol	1221n04	1
Fagron	Clotrimazol	1221N04	1
Fagron	Clotrimazol	12721-N01	1
Fagron	Clotrimazol	12a05-n10	1
Fagron	Clotrimazol	12A05-N10	2
Fagron	Clotrimazol	12B27-N05	3
Fagron	Clotrimazol	12e02-N12	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	12E02-N12	9
Fagron	Clotrimazol	12E30-N02	1
Fagron	Clotrimazol	12E30-N07	11
Fagron	Clotrimazol	12F02-N12	1
Fagron	Clotrimazol	12I16-N04	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N01	7
Fagron	Clotrimazol	12I21N04	1
Fagron	Clotrimazol	12I21-N04	7
Fagron	Clotrimazol	12K15-N01	1
Fagron	Clotrimazol	12l21-N04	2
Fagron	Clotrimazol	1309034-01	3
Fagron	Clotrimazol	13224201	1
Fagron	Clotrimazol	13C25-N10	9
Fagron	Clotrimazol	1409027-02	1
Fagron	Clotrimazol	14223201	1
Fagron	Clotrimazol	14337801	1
Fagron	Clotrimazol	14337818	1
Fagron	Clotrimazol	14337827	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293542	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293543	2
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-293544	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-293544	6
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294932	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-294935	1
Fagron	Clotrimazol	14B05B35294935	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-294935	4
Fagron	Clotrimazol	14b05-b35-299941	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299941	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B35-299944	3
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36	7
Fagron	Clotrimazol	14B05B36291165	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291165	2
Fagron	Clotrimazol	14b05b36291166	1
Fagron	Clotrimazol	14b05-b36-291166	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291166	3
Fagron	Clotrimazol	14b05-B36-291167	1
Fagron	Clotrimazol	14B05B36291167	1
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291167	5
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-291168	2
Fagron	Clotrimazol	14B05-B36-2991166	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299942	1
Fagron	Clotrimazol	14B06-B06-299943	6
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291656	10
Fagron	Clotrimazol	14C04-B30-291661	3
Fagron	Clotrimazol	14C04B31	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31	8
Fagron	Clotrimazol	14C04-B312-299959	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-291660	4
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294939	6
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294940	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294951	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299954	7
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299955	1
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299959	2
Fagron	Clotrimazol	14C04-B31-299960	6
Fagron	Clotrimazol	14C04B32291657	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	14C04-B32-291657	1
Fagron	Clotrimazol	14E26-B02	1
Fagron	Clotrimazol	1510003-01	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05	4
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311100	12
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311101	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311102	4
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-311103	13
Fagron	Clotrimazol	15G14-B05-316483	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-211057	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-31105	1
Fagron	Clotrimazol	15g14-b06-311054	1
Fagron	Clotrimazol	15G14B06311054	1
Fagron	Clotrimazol	15G14B06-311054	1
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311054	4
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311055	2
Fagron	Clotrimazol	15G14-B06-311056	2
Fagron	Clotrimazol	15G14-Bo5-311101	1
Fagron	Clotrimazol	160704602	1
Fagron	Clotrimazol	16234521	1
Fagron	Clotrimazol	16607-B02-333606	1
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06	1
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311506	4
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311507	5
Fagron	Clotrimazol	16B09-B06-311785	2
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04	1
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-320088	6
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-322393	2
Fagron	Clotrimazol	16B11-B04-327611	6
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-317566	2
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321597	2
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-321598	10
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-32197	1
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-324555	5
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-326010	3
Fagron	Clotrimazol	16E20-B10-327349	7
Fagron	Clotrimazol	16J07_B02	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-329385	4
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-329386	3
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-330216	7
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-330236	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-3335773	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-333606	3
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-335773	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-337573	3
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-338283	7
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340511	2
Fagron	Clotrimazol	16j07-b02-340513	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340513	5
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-340513-201	1
Fagron	Clotrimazol	16J07B02341842	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-341842	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344816	2
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344817	4
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-344818	8
Fagron	Clotrimazol	16J07B02347864	1
Fagron	Clotrimazol	16J07-B02-347864	4
Fagron	Clotrimazol	16J23-F06-365713	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	1703028-01	1
Fagron	Clotrimazol	1703028-03	1
Fagron	Clotrimazol	17111613	1
Fagron	Clotrimazol	17360201	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-804-38560	2
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04_332114	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-332097	2
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04332114	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-332114	2
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-334768	4
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-336568	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-336581	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-338560	3
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-338577	4
Fagron	Clotrimazol	17A19-B04-340476	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-BO4-336568	1
Fagron	Clotrimazol	17A19-SB04-332097	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06	3
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345044	5
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345045	2
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345048	2
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345049	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345406	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-345407	3
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-347476	5
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-349130	2
Fagron	Clotrimazol	17j25-B06-349161	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-B06-349161	6
Fagron	Clotrimazol	17J25-Bo6-345045	1
Fagron	Clotrimazol	17J25-BO6-349161	1
Fagron	Clotrimazol	18147101	1
Fagron	Clotrimazol	18147102	1
Fagron	Clotrimazol	18147217	1
Fagron	Clotrimazol	18610_B06	1
Fagron	Clotrimazol	18A18B05	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-344819	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-347865	7
Fagron	Clotrimazol	18a18-b05-348429	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05348429	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-348429	4
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-349662	4
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-3496662	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350778	8
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05350780	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350780	7
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-350781	2
Fagron	Clotrimazol	18A18B05352114	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-352114	4
Fagron	Clotrimazol	18a18-b05-352115	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-352115	4
Fagron	Clotrimazol	18A18B05353892	1
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-353892	5
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-355041	2
Fagron	Clotrimazol	18A18-B05-355042	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06	6
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-352425	4
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-352426	2
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-352427	5
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06352708	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-352708	5
Fagron	Clotrimazol	18G10-b06-353348	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-353348	4
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-354620	1
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-355382	2
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-355401	3
Fagron	Clotrimazol	18G10-B06-358825	11
Fagron	Clotrimazol	19/23-F06-367383	1
Fagron	Clotrimazol	1902004-01	1
Fagron	Clotrimazol	19814-B01-363547	1
Fagron	Clotrimazol	19B01363546	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01	5
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-259532	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359531	5
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359532	5
Fagron	Clotrimazol	19b14-b01-359537	1
Fagron	Clotrimazol	19B14B01359537	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359537	5
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359538	3
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359539	9
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-359540	1
Fagron	Clotrimazol	19b14-b01-361607	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-361607	4
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-361608	3
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-361609	5
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-361610	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-363546	18
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-363547	9
Fagron	Clotrimazol	19B14-B01-363557	11
Fagron	Clotrimazol	19B14-B1-363557	1
Fagron	Clotrimazol	19B14-BO1-363557	1
Fagron	Clotrimazol	19J23-F06_365713	1
Fagron	Clotrimazol	19J23-F06_367381	2
Fagron	Clotrimazol	19J23-F06-365713	6
Fagron	Clotrimazol	19J23-F06-367381	5
Fagron	Clotrimazol	19J23F06-367382	1
Fagron	Clotrimazol	19J23-F06-367382	5
Fagron	Clotrimazol	19j23-f06-367383	2
Fagron	Clotrimazol	19J23-F06-367383	11
Fagron	Clotrimazol	19J23-FO6-367383	2
Fagron	Clotrimazol	1A1-B05-34765	1
Fagron	Clotrimazol	2007033-01	1
Fagron	Clotrimazol	20111018	2
Fagron	Clotrimazol	20120603	3
Fagron	Clotrimazol	20151112-3	1
Fagron	Clotrimazol	20170427Ma9	1
Fagron	Clotrimazol	20171127Ma1	1
Fagron	Clotrimazol	20B27-F02	2
Fagron	Clotrimazol	20B27-F02-369401	4
Fagron	Clotrimazol	20B27-F02-369402	3
Fagron	Clotrimazol	20B27F02369403	2
Fagron	Clotrimazol	20B27-F02-369403	7
Fagron	Clotrimazol	20H19-F01	1
Fagron	Clotrimazol	20H19-F01-373455	2
Fagron	Clotrimazol	20H26-F05	1
Fagron	Clotrimazol	20H26-F05-373732	1
Fagron	Clotrimazol	20h26-f05-373738	1
Fagron	Clotrimazol	20H26-F05-373738	2
Fagron	Clotrimazol	21H13B14213291	1
Fagron	Clotrimazol	21I24-B11-213289	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Clotrimazol	2616A-01276	1
Fagron	Clotrimazol	20B27-FO2-369403	1
Fagron	Clotrimazol	3716Q-01276	1
Fagron	Clotrimazol	4812E-01276(NP)	1
Fagron	Clotrimazol	6C16MU1	1
Fagron	Clotrimazol	700120-0003	1
Fagron	Clotrimazol	700135-0003	1
Fagron	Clotrimazol	9041304	1
Fagron	Clotrimazol	B01-3616009	1
Fagron	Clotrimazol	B01-3635406	1
Fagron	Clotrimazol	B01-3635507	1
Fagron	Clotrimazol	C22H17CIN2	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1307/0065A	2
Fagron	Clotrimazol	CLT/150570016b	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/160/00058	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1604/00227A	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1604/0027A	2
Fagron	Clotrimazol	CLT/1607/0060A	2
Fagron	Clotrimazol	CLT/1711/0077A	1
Fagron	Clotrimazol	CLT/1805/0046B	2
Fagron	Clotrimazol	CLT/1901/0002A	5
Fagron	Clotrimazol	CLT-1805-0046B	1
Fagron	Clotrimazol	F01-3734506	1
Fagron	Clotrimazol	F02-3694001	2
Fagron	Clotrimazol	F05-3737302	1
Fagron	Clotrimazol	F06-3657103	1
Fagron	Clotrimazol	F06-3673801	2
Fagron	Clotrimazol	F06-3673803	2
Fagron	Clotrimazol	HCZ11520	1
Fargon/Noweda	Clotrimazol	18G-10-B06-355401	1
Fargon/Noweda	Clotrimazol	19B14-B01-363557	1
Fargon/Phönix	Clotrimazol	18147103	1
Fargon	Clotrimazol	16234511	1
Fargon	Clotrimazol	17J25-B06-345406	1
Fargon	Clotrimazol	19B14-B01-363547	1
Fargon	Clotrimazol	20B27-F02-369403	1
Fargron / Noweda	Clotrimazol	16E20-B10-324555	1
Fiebig 10.06.13 ek: 8,58EUR	Clotrimazol	12E30-N07	1
Fiebig	Clotrimazol	1607046-01	1
Fiebig	Clotrimazol	1607046-02	1
Fiebig	Clotrimazol	1703028	1
Fiebig	Clotrimazol	1703028-03	1
Fiebig	Clotrimazol	1808028-02	1
Fiebig	Clotrimazol	18147101	1
Fiebig	Clotrimazol	20000092006	1
Fiebig	Clotrimazol	20000094008	1
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234501	1
Finteler Apotheke	Clotrimazol	16234509	1
Fischar/Gehe	Clotrimazol	20111018	1
Fragron/noweda	Clotrimazol	17A19-B04	1
Fragron/noweda	Clotrimazol	CLT/1601/0005B	1
Gatt-Koller	Clotrimazol	1801870	1
Gatt-Koller	Clotrimazol	201714s9	1
Gehe amax	Clotrimazol	14B05-B35-294935	1
Gehe amax	Clotrimazol	1607046-02	1
Gehe amax	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
Gehe amax	Clotrimazol	17111608	1
Gehe amax	Clotrimazol	1808028-01	1
Gehe amax	Clotrimazol	19J23-F06-365713	1
Gehe amax	Clotrimazol	20000092005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Clotrimazol	1108053-01	1
Gehe	Clotrimazol	11K21-N19	1
Gehe	Clotrimazol	12/21-N01	1
Gehe	Clotrimazol	121003902	1
Gehe	Clotrimazol	1306036-01	3
Gehe	Clotrimazol	1309034-01	1
Gehe	Clotrimazol	13184103	1
Gehe	Clotrimazol	13224216	1
Gehe	Clotrimazol	1409027-02	2
Gehe	Clotrimazol	14337815	2
Gehe	Clotrimazol	14337819	1
Gehe	Clotrimazol	14B05B35294935	1
Gehe	Clotrimazol	14B05-B35-294935	1
Gehe	Clotrimazol	14C04-B31-294952	1
Gehe	Clotrimazol	15G14-B05	1
GEHE	Clotrimazol	1607046-02	1
Gehe	Clotrimazol	16234505	1
Gehe	Clotrimazol	16234511	1
Gehe	Clotrimazol	16234513	1
GEHE	Clotrimazol	16234513	1
Gehe	Clotrimazol	16E20-B10-321598	2
GEHE	Clotrimazol	16J07-B02	1
Gehe	Clotrimazol	16j07-b02-330216	1
Gehe	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1
Gehe	Clotrimazol	17111603	1
Gehe	Clotrimazol	17111605	1
Gehe	Clotrimazol	17111616	1
Gehe	Clotrimazol	17360201	1
GEHE	Clotrimazol	17360202	1
GEHE	Clotrimazol	177111613	1
Gehe	Clotrimazol	17A19-B04	1
Gehe	Clotrimazol	17A19-B04-338560	1
Gehe	Clotrimazol	17J25-B06-0345044	1
Gehe	Clotrimazol	17J25-B06-345048	1
Gehe	Clotrimazol	17J25-B06-345407	1
Gehe	Clotrimazol	1808028-01	4
Gehe	Clotrimazol	1808028-02	1
Gehe	Clotrimazol	18147101	1
Gehe	Clotrimazol	18147103	1
GEHE	Clotrimazol	18147103	1
GEHE	Clotrimazol	18147210	2
Gehe	Clotrimazol	18A18-B05-350778	1
Gehe	Clotrimazol	18G10-B06	2
Gehe	Clotrimazol	18G10-B06-0046B	1
Gehe	Clotrimazol	18G10-B06-358825	1
Gehe	Clotrimazol	19016106	1
Gehe	Clotrimazol	19016108	1
Gehe	Clotrimazol	19016116	1
Gehe	Clotrimazol	1902004-02	2
Gehe	Clotrimazol	1902004-03	2
gehe	Clotrimazol	20000092002	1
Gehe	Clotrimazol	20000092006	1
Gehe	Clotrimazol	20000094003	2
Gehe	Clotrimazol	20000094006	1
Gehe	Clotrimazol	2007033-02	1
Gehe	Clotrimazol	2103021-01	1
Gehe	Clotrimazol	2103024-01	1
Gehe	Clotrimazol	CLT/1805/0046B	1
Gehe	Clotrimazol	HCZ14218	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Guangzhou Hanpu Pharm./...	Clotrimazol	14337819	1
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1409027-03	1
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1510003-01	1
Guangzhou Hanpu Pharmac...	Clotrimazol	1510003-02	1
Guangzhou Hanpu Pharmac.	Clotrimazol	1703028-02	1
Halcycon Labs	Clotrimazol	19016104	1
Halcyon / Noweda	Clotrimazol	18147210	1
Halcyon Labs Pvt. Ltd./...	Clotrimazol	20000094006	1
Halcyon Labs/	Clotrimazol	19016105	1
Halcyon Labs	Clotrimazol	1808028-02	1
Halcyon/Noweda	Clotrimazol	20000094008	1
Halcyon/Noweda	Clotrimazol	HCZ14518	1
Halcyon/Noweda	Clotrimazol	HCZ14718	1
Halycon Labs / Fiebig	Clotrimazol	HCZ06718	1
Hedinger/Alliance H.	Clotrimazol	15395617	2
Hedinger/Gehe	Clotrimazol	1703028-02	1
Henry Lamotte oils GmbH	Clotrimazol	18147203	1
Jenne	Clotrimazol	18147103	1
Kehr	Clotrimazol	1808028-01	1
Kehr	Clotrimazol	18g10-b06-3533348	1
Kehr	Clotrimazol	18g10-b06-353348	1
Klenk	Clotrimazol	16B09-B06-311785	1
Klosterring	Clotrimazol	16234512	1
Klosterring	Clotrimazol	17111615	2
Klosterring	Clotrimazol	6234505	1
L12	Clotrimazol	16234512	1
L12	Clotrimazol	17111606	1
L12	Clotrimazol	17360204	1
Link &Eccius (Halcyon L...	Clotrimazol	W8269	1
Martin Apo	Clotrimazol	31117/1	1
Midas	Clotrimazol	1703028-01	1
Midas	Clotrimazol	1703028-03	1
Midas	Clotrimazol	1808028-02	1
Mvda_15.01.2019	Clotrimazol	18147102	1
Nachprüfung	Clotrimazol	2082019-4	1
Noweda 06.11.2019	Clotrimazol	19016119	1
Noweda 07.07.2015	Clotrimazol	14144913	1
Noweda 17.7.2019	Clotrimazol	19016105	1
Noweda Fiebig 15.05.20 ...	Clotrimazol	20000092002	1
Noweda/Fargon	Clotrimazol	17A19-B04-336568	1
Noweda	Clotrimazol	1203040-03	2
Noweda	Clotrimazol	13224201	1
Noweda	Clotrimazol	13224217	1
Noweda	Clotrimazol	1409027	1
Noweda	Clotrimazol	1409027-02	1
Noweda	Clotrimazol	14337801	1
Noweda	Clotrimazol	14337816	1
Noweda	Clotrimazol	1510003-01	2
Noweda	Clotrimazol	15G14-B05-316483	2
Noweda	Clotrimazol	16234511	3
Noweda	Clotrimazol	16234517	2
Noweda	Clotrimazol	16J07-B02-329386	1
Noweda	Clotrimazol	16j07-b02-341842	1
Noweda	Clotrimazol	1703028-01	1
Noweda	Clotrimazol	17111608	1
Noweda	Clotrimazol	17360201	1
Noweda	Clotrimazol	17360203	2
Noweda	Clotrimazol	17J25-B06-345044	1
Noweda	Clotrimazol	18147203	2
Noweda	Clotrimazol	18147211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Clotrimazol	18147212	1
Noweda	Clotrimazol	18A18-B05	1
Noweda	Clotrimazol	18G10-B06	1
Noweda	Clotrimazol	18G10-B06-352425	1
Noweda	Clotrimazol	19016104	1
Noweda	Clotrimazol	19016107	1
Noweda	Clotrimazol	19016202	1
Noweda	Clotrimazol	19016204	1
Noweda	Clotrimazol	19016208	1
Noweda	Clotrimazol	19020004-01	1
Noweda	Clotrimazol	1902004_01	1
Noweda	Clotrimazol	1902004-02	1
Noweda	Clotrimazol	19B14-B01-359539	1
Noweda	Clotrimazol	20000094005	1
Noweda	Clotrimazol	2007033-01	1
Noweda	Clotrimazol	2007033-02	2
Noweda	Clotrimazol	20111115	1
Oberlinden Apotheke	Clotrimazol	201401300378	2
p&m cosmetics/gehe	Clotrimazol	16J07-B02-335773	2
Phö/Dr.Wolff	Clotrimazol	19016108	1
Phoenix 23.10.14 5,50	Clotrimazol	1309034-02	1
Phoenix 24.04.2017	Clotrimazol	1607046-02	1
PHOENIX am 22.01.2014	Clotrimazol	1306036-01	1
Phoenix	Clotrimazol	12A05-N10	1
Phoenix	Clotrimazol	1309034-02	1
Phoenix	Clotrimazol	13224215	1
Phoenix	Clotrimazol	14337812	1
Phoenix	Clotrimazol	14c04b31	1
Phoenix	Clotrimazol	1607046-01	1
phoenix	Clotrimazol	16234512	1
Phoenix	Clotrimazol	16B11-B04-327611	1
Phoenix	Clotrimazol	17111601	1
Phoenix	Clotrimazol	17111603	1
Phoenix	Clotrimazol	18147102	1
Phoenix	Clotrimazol	1902004-01	1
Phoenix	Clotrimazol	1902004-02	2
Phoenix	Clotrimazol	191381012	1
Phoenix	Clotrimazol	20000092006	1
Phoenix	Clotrimazol	20000094003	1
Phoenix	Clotrimazol	21000121002	1
Phoenix	Clotrimazol	21000121006	1
Phoenix	Clotrimazol	3088	1
Phoenix	Clotrimazol	3237	1
Phoenix	Clotrimazol	79879	1
Phönix Gotha	Clotrimazol	14337811	1
Phönix Gotha	Clotrimazol	16J07-B02-344816	1
Phönix WE:23.10.17 EK:...	Clotrimazol	16234521	1
phönix	Clotrimazol	11305513	1
Phönix	Clotrimazol	13C25-N10	1
Phönix	Clotrimazol	1409027-01	1
phönix	Clotrimazol	14337818	1
Phönix	Clotrimazol	15395618	1
Phönix	Clotrimazol	1607046-01	1
Phönix	Clotrimazol	16234505	1
phönix	Clotrimazol	16234512	1
phönix	Clotrimazol	16B11-B04-327611	1
Phönix	Clotrimazol	1703028-03	1
Phönix	Clotrimazol	18147103	1
PHÖNIX	Clotrimazol	18147203	1
Phönix	Clotrimazol	18G10-B06-354620	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Clotrimazol	19016108	1
Phönix	Clotrimazol	19016116	1
Phönix	Clotrimazol	1902004-01	2
Phönix	Clotrimazol	1902004-02	1
Phönix	Clotrimazol	1902004-03	2
PHÖNIX	Clotrimazol	19b14b01363546	1
PHÖNIX	Clotrimazol	200703301	1
Phönix	Clotrimazol	200742407	1
Phönix	Clotrimazol	201033-01	1
Phönix	Clotrimazol	20160801	1
Phönix	Clotrimazol	21000121002	1
Röntgen	Clotrimazol	1703028-01	5
Röntgen	Clotrimazol	1808028-01	3
Röntgen	Clotrimazol	1902004-03	1
Röntgen	Clotrimazol	2007033-02	1
Röntgen	Clotrimazol	2103024-01	1
Sanacorp/Caela	Clotrimazol	17111603	1
Sanacorp	Clotrimazol	105/AKD1	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD3	1
Sanacorp	Clotrimazol	109/AKD6	1
Sanacorp	Clotrimazol	1203040-03	1
Sanacorp	Clotrimazol	12159902	1
Sanacorp	Clotrimazol	1230805	1
Sanacorp	Clotrimazol	12320814	1
Sanacorp	Clotrimazol	13184105	1
Sanacorp	Clotrimazol	13224214	2
Sanacorp	Clotrimazol	13224219	1
Sanacorp	Clotrimazol	14144905	1
sanacorp	Clotrimazol	14144918	1
Sanacorp	Clotrimazol	14337817	1
Sanacorp	Clotrimazol	15g14-b05-311100	1
Sanacorp	Clotrimazol	16E20-B10-327349	1
Sanacorp	Clotrimazol	16J07-B02-330216	1
Sanacorp	Clotrimazol	16J07-B02-338283	1
Sanacorp	Clotrimazol	1703028-02	1
Sanacorp	Clotrimazol	17360201	1
Sanacorp	Clotrimazol	17360203	1
Sanacorp	Clotrimazol	18147102	1
Sanacorp	Clotrimazol	18147210	2
Sanacorp	Clotrimazol	18147212	1
Sanacorp	Clotrimazol	18G10-B06	1
Sanacorp	Clotrimazol	19016116	1
Sanacorp	Clotrimazol	19016203	3
Sanacorp	Clotrimazol	19016208	2
Sanacorp	Clotrimazol	19B14-B01-359537	1
Sanacorp	Clotrimazol	20000094006	1
Sanacorp	Clotrimazol	200703302	1
Sanacorp	Clotrimazol	20H19-F01	1
Sanacorp	Clotrimazol	21000121006	1
Sanacorp	Clotrimazol	APCLT/1703/0016CC	1
Sino Phyto	Clotrimazol	13224210	2
Stumpf	Clotrimazol	12159902	1
Vdl 14.07.14	Clotrimazol	13224225	1
VDL;11.06.15;27,90EUR	Clotrimazol	14337807	1
WE Phönix.01.12.2016 …	Clotrimazol	15395618	1
wepa/Sanaco	Clotrimazol	14337819	1

- 177 508 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 872 Chargen von 712 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Clotrimazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	540	0	133 161
Typ B	0	500	0	146 174
Typ C	0	5141	79	177 508

Die Substanz/Substanzgruppe *Clotrimazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,4866 % (> 98,4291 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20794	22229	5,95	58,36
21087	23791	9,42	60,60
21114	23791	9,02	57,20
21207	25649	7,43	52,79
21259	25649	10,41	55,52
21264	25656	4,46	53,58
21352	22229	8,31	57,47
21353	22229	8,80	57,21
22229	22229	0,00	61,13
23791	23791	0,00	55,72

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25649	25649	0,00	50,75
25656	25656	0,00	51,54
26137	25656	26,09	45,61

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Coffein**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20962-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Coffein; Coffeinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Coffein	6	6	82

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thalidomid	112,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Coffein* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Coffein	12317911	21089	40	20121113
Caelo	Coffein	12317911	21205	40	20121113
Caelo	Coffein	13233105	21456	60	20131008
Caelo	Coffein	13233104	21548	60	20131008
Euro OTC	Coffein	1211012-01	20962	40	1412248
Euro OTC	Coffein	1808017	24199	40	20180905*
Euro OTC	Coffein	1909022	24980	40	20191022*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Coffein	15082303	22823	40
Caelo	Coffein	21001749	25798	50
Euro OTC	Coffein	1603009	22517	40
Euro OTC	Coffein	1703006	23140	40
Euro OTC	Coffein	1907006	24784	40
Euro OTC	Coffein	2001041	25079	40

- 146 424 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 308 Spektren von 200 *Apo-Ident*-Kunden aus 86 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Coffein*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 81 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Coffein	KNC1294J14	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apo-ident	Coffein	1808017-01	1
Bombastus	Coffein	1307049-01	1
Caelo	Coffein	11076807	2
Caelo	Coffein	11111111	1
Caelo	Coffein	12093402	2
Caelo	Coffein	12093410	2
Caelo	Coffein	12093418	2
Caelo	Coffein	1211012-01	1
Caelo	Coffein	12317902	1
Caelo	Coffein	12317904	2
Caelo	Coffein	12317906	1
Caelo	Coffein	12317909	8
Caelo	Coffein	12317914	2
Caelo	Coffein	13233105	4
Caelo	Coffein	13233111	6
Caelo	Coffein	1503020-01	2
Caelo	Coffein	15054704	3
Caelo	Coffein	15054709	3
Caelo	Coffein	15082311	1
Caelo	Coffein	15082315	1
Caelo	Coffein	15372012	1
Caelo	Coffein	15375006	3
Caelo	Coffein	15375007	5
Caelo	Coffein	15375012	6
Caelo	Coffein	15375013	1
Caelo	Coffein	1703006-01	4
Caelo	Coffein	17133704	1
Caelo	Coffein	17173704	10
Caelo	Coffein	17173705	10
Caelo	Coffein	17173707	4
Caelo	Coffein	180119002	2
Caelo	Coffein	18011901	6
Caelo	Coffein	18011902	6
Caelo	Coffein	18011906	9
Caelo	Coffein	18011911	13
Caelo	Coffein	18011915	7
Caelo	Coffein	18011920	10
Caelo	Coffein	18011928	8
Caelo	Coffein	18077906	1
Caelo	Coffein	1808017-01	1
Caelo	Coffein	19000754002	8
Caelo	Coffein	21000088004	1
Caelo	Coffein	21000088006	1
Caelo	Coffein	3212E-01281	1
Caelo	Coffein	9301807	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Coffein	19000754002	1
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	180119001	1
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	180119002	1
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	18011912	2
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	18011915	1
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	18011920	2
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	18011928	1
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	19000754002	1
Caesar & Loretz GmbH	Coffein	21000088004	1
EuRho	Coffein	17030006-02	2
Euro OTC	Coffein		1
Euro OTC	Coffein	1109017-01	1
Euro OTC	Coffein	1211012-01	1
Euro OTC	Coffein	1211012-02	1
Euro OTC	Coffein	1307049-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Coffein	1404026-01	1
Euro OTC	Coffein	1411015-01	4
Euro OTC	Coffein	1503020-01	6
Euro OTC	Coffein	1503020-02	8
Euro OTC	Coffein	1603009/01	1
Euro OTC	Coffein	160300901	2
Euro OTC	Coffein	1603009-01	2
Euro OTC	Coffein	1603009-02	3
Euro OTC	Coffein	163009-01	1
Euro OTC	Coffein	16462119	1
Euro OTC	Coffein	1703006	1
Euro OTC	Coffein	1703006-01	23
Euro OTC	Coffein	1703006-02	9
Euro OTC	Coffein	17173704	1
Euro OTC	Coffein	1808017	3
Euro OTC	Coffein	1808017_01	1
Euro OTC	Coffein	1808017-01	7
Euro OTC	Coffein	180801702	1
Euro OTC	Coffein	1808017-02	3
Euro OTC	Coffein	180881701	1
Euro OTC	Coffein	1818017-02	1
Euro OTC	Coffein	18212023	1
Euro OTC	Coffein	18808017-01	1
Euro OTC	Coffein	1907006-01	2
Euro OTC	Coffein	1907006-1	1
Euro OTC	Coffein	1909022-01	4
Euro OTC	Coffein	2001041-01	3
Euro OTC	Coffein	2001041-02	3
Euro OTC	Coffein	26081406	1
Euro OTC	Coffein	291001903	2
Euro OTC	Coffein	31071701	1
Euro OTC	Coffein	325241AX20	1
Euro OTC	Coffein	5101701	1
EUro/AHD	Coffein	121012-01	1
EUro/AHD	Coffein	1307049-01	1
Euro/Noweda	Coffein	1703006-01	1
Fagron	Coffein	15H11-B02	1
Fagron	Coffein	17173704	1
Gatt-Koller / Phoenix	Coffein	5898/12135213	2
Gatt-Koller	Coffein	1803747	1
Gehe	Coffein	18011915	2
Merck	Coffein	MerckReagenziensatz	1
Noweda	Coffein	1404026-01	1
Noweda	Coffein	2001041-01	1
Phoenix	Coffein	1808017-01	1
Phönix	Coffein	1603009-02	1
Reagenz	Coffein		1
Sanacorp	Coffein	19000754002	1
Siegfried PharmaChemika…	Coffein	1808017-01	1

- 182 420 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 537 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Coffein* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	250	0	146 424
Typ C	0	298	10	182 420

Die Substanz/Substanzgruppe *Coffein* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,7532 % (> 95,7792 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20962	20962	0,00	220,69
21089	24199	7,13	227,43
21205	24199	6,37	226,49
21456	24980	8,39	224,66
21548	20962	10,42	214,58
24199	24199	0,00	229,39
24980	24980	0,00	233,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Colistinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20318-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Colistinsulfat; Colistini sulfas; Colistinum sulfuricum; Polymyxin E sulfat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Colistinsulfat	10	7	11

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bacitracin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Gramicidin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Leucin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylalanin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Serin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Threonin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tyrothricin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Polymyxin-B-sulfat	34,09	18,20
Bacitracin	37,33	13,39
⋮	⋮	⋮
Calciumpantothenat	>50	36,49
Amphotericin B	>50	47,09
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	50,71
Cyanocobalamin	>50	53,38
Riboflavin	>50	65,33
Selenhefe	>50	66,66
Nystatin	>50	68,18
Methylcobalamin	>50	69,51
Gelatine, weiß	>50	74,33
Estradiol-Hemihydrat	>50	77,23

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estriol	>50	79,81
Triamcinolon, mikronisiert	>50	91,36
Calciumglycerophosphat	>50	103,48
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	132,51
Natriumhyaluronat	>50	152,77
Scopolaminhydrobromid	>50	157,19
Tosylchloramid-Natrium	>50	202,40
SyrSpend® SF Alka	>50	205,81
Reisstärke	>50	234,00
Oxalsäure	>50	322,45
Maisstärke	>50	336,27
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	336,78
SyrSpend® SF pH4	>50	402,71
Kartoffelstärke	>50	521,53
Weizenstärke	>50	525,04
Fructose	>50	563,85

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	22974	40	20160418
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1602026C	23027	40	20160418
Euro OTC	Colistinsulfat	1406001-01	21619	60	1508600
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044	21852	60	20150817*
Euro OTC	Colistinsulfat	1602021	22371	60	20160307*
Euro OTC	Colistinsulfat	1606008	22695	40	20160704*
Euro OTC	Colistinsulfat	2009035	25431	40	20200930*
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	20915	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	13G05-N01	21209	40	20130719
Fagron	Colistinsulfat	14E02-B03	21346	40	1501654
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01-324216	22973	40	20160706
Fagron	Colistinsulfat	20F18-B04-201974	25667	50	20200706

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

- 550 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 151 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 285 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.

- 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
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	23026	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1406002-01	21700	45
Euro OTC	Colistinsulfat	1709009	23616	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1710041	23866	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1905016	24769	40
Euro OTC	Colistinsulfat	1908007	24836	40
Euro OTC	Colistinsulfat	2001039	25087	40

- 146 389 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat*.

- 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1601026C	1
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1603034C	2
Audor Pharma	Colistinsulfat	APKB-CS-1610012C	1
Caelo	Colistinsulfat	1602021-01	1
Euro OTC	Colistinsulfat	1507044-01	1
Fagron	Colistinsulfat	15E15-B01-315340	1
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01	1
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01_322758	1
Fagron	Colistinsulfat	16f03-b01-324216	1
Fagron	Colistinsulfat	16F03-B01-324216	1
Fagron	Colistinsulfat	16J03-B10-330367	1
Fagron	Colistinsulfat	17E09-B04-342085	1
Fagron	Colistinsulfat	17j24-b03-342638	1

- 182 714 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 608 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Colistinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	512	38	133 151
Typ B	0	285	0	146 389
Typ C	0	14	0	182 714

Die Substanz/Substanzgruppe *Colistinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	93,0909 % (> 92,5455 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,8947 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20915	21619	8,66	48,89
21209	21619	8,00	44,12
21346	21346	0,00	35,76
21619	21619	0,00	45,54
21852	21852	0,00	36,31
22371	22371	0,00	53,01
22695	22695	0,00	38,13
22973	21852	3,25	35,86
22974	21852	16,92	34,43
23027	21346	17,16	34,09
25431	25431	0,00	58,63
25667	22695	23,68	37,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cyanocobalamin / Methylcobalamin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10003566-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cyanocobalamin / Methylcobalamin; Cyanocobalamin; Cyanocobalaminum; Mecobalamin; Methylcobalamin; Vitamin B12

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cyanocobalamin / Methylcobalamin	16	8	25

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bacitracin	41,00	14,40
Polymyxin-B-sulfat	80,72	24,39
⋮	⋮	⋮
Amphotericin B	>50	27,84
Colistinsulfat	>50	29,03
Calciumpantothenat	>50	44,21
Estriol	>50	55,94
Gelatine, weiß	>50	55,95
Triamcinolon, mikronisiert	>50	60,03
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	70,37
Nystatin	>50	72,04
Estradiol-Hemihydrat	>50	73,48
Riboflavin	>50	81,24
Scopolaminhydrobromid	>50	104,52
Calciumglycerophosphat	>50	120,46
Tosylchloramid-Natrium	>50	129,18
Selenhefe	>50	137,02
Natriumhyaluronat	>50	137,76
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	161,49
SyrSpend® SF Alka	>50	165,86
Oxalsäure	>50	193,18
Reisstärke	>50	198,58
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	299,81
SyrSpend® SF pH4	>50	303,44
Maisstärke	>50	324,64
Weizenstärke	>50	385,74
Kartoffelstärke	>50	411,43
Fructose	>50	426,88

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cyanocobalamin	13342803	21299	40	AR-15-FG-005429-01
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479	60	AR-15-FG-014917-01
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI	30	AR-15-FG-014917-01
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441	60	20160309*
Caelo	Cyanocobalamin	160154	22441SI	60	20160309*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1305040-01	21635	60	AR-15-FG-005214-01
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21867SI	60	20150708*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872	60	0000010479
Euro OTC	Cyanocobalamin	1506035	21872SI	45	0000010479
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536	30	20160509*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI	30	20160509*
Euro OTC	Cyanocobalamin	1812011	24465	40	20190205*
Euro OTC	Methylcobalamin	1207019-01	20743	40	1402501
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032-01	21721	60	8778
Euro OTC	Methylcobalamin	1510002	22234	60	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1401032	22239	60	20151201*
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043	22379	60	20160209*
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006	24072	40	20180420*
Euro OTC	Methylcobalamin	1809001	24311	40	20180925*
Euro OTC	Methylcobalamin	1904002	24775	40	20190806*
Euro OTC	Methylcobalamin	2002014	25135	40	20200401*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1075 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 16 verschiedenen Chargen.

- 132 626 Spektren aus insgesamt 2453 Chargen von 456 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 520 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cyanocobalamin	16015411	23761	40
Caelo	Cyanocobalamin	162215	23790	40
Caelo	Cyanocobalamin	21001468003	25976	40
Euro OTC	Cyanocobalamin	1907030	24965	40
Euro OTC	Cyanocobalamin	2109009	25868	50
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031	23885	40
Euro OTC	Methylcobalamin	2006003	25412	40
Euro OTC	Methylcobalamin	2202009	26097	40
Caelo	Cyanocobalamin	13342807	21479SI†	30
Caelo	Cyanocobalamin	21001468003	25976SI	40
Euro OTC	Cyanocobalamin	1604017	22536SI†	10
Euro OTC	Cyanocobalamin	1907030	24965SI	40
Euro OTC	Cyanocobalamin	2109009	25868SI	50
Euro OTC	Methylcobalamin	2202009	26097SI	20

- 146 154 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 778 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 20 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cyanocobalamin	16015405	1
Caelo	Cyanocobalamin	1604017-01	1
Caelo	Cyanocobalamin	18016001	1
Caelo	Cyanocobalamin	18016010	1
Caelo	Cyanocobalamin	19088601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cyanocobalamin	9324102	1
Caelo	Cyanocobalamin	9324113	1
Caelo	Cyanocobalamin	9351704	1
Caelo	Cyanocobalamin	9373503	2
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Cyanocobalamin	9324102	1
Caesar & Loretz GmbH	Cyanocobalamin	16221501	1
EuRho	Cyanocobalamin	1812011-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1601043-02	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1711031-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1804006-01	1
Euro OTC	Methylcobalamin	1809001-01	1
Euro OTC	Cyanocobalamin	5061204	1
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-N05	2
Fagron	Cyanocobalamin	10K02-NO5	1
Fagron	Cyanocobalamin	13124-B01-292062	1
Fagron	Cyanocobalamin	15H31-B02-315113	1
Fagron	Cyanocobalamin	17A27-B04	1
Fagron	Cyanocobalamin	17A27-B04-339672	2
Fagron	Cyanocobalamin	B04-3396702	1
faron	Cyanocobalamin	18/10-B01-357181	1
Spinnrad/Phoenix	Cyanocobalamin	1217331032	1

- 182 699 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 596 Chargen von 711 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1075	0	132 626
Typ B	0	520	0	146 154
Typ C	0	28	1	182 699

Die Substanz/Substanzgruppe *Cyanocobalamin / Methylcobalamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,4419 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,5517 % (> 86,2069 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20743	20743	0,00	72,12
21299	21299	0,00	52,56
21479	21479	0,00	57,49
21635	21635	0,00	45,04
21721	21721	0,00	108,20
21867	21867	0,00	47,00
21872	21872	0,00	60,51
22234	22234	0,00	41,00
22239	22239	0,00	68,50
22379	22379	0,00	56,45
22441	22441	0,00	94,91
22536	22536	0,00	87,49
24072	24072	0,00	52,29
24311	24311	0,00	60,65
24465	24465	0,00	74,01
24775	24775	0,00	72,85
25135	25135	0,00	100,20

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cyproteronacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20593-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cyproteronacetat; Cyproteroni acetas; Cyproteronum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cyproteronacetat	8	5	57

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cortisonacetat	Validierung mit Typ B-Spektren
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Medroxyprogesteronacetat	Validierung mit Typ B-Spektren
Methylprednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Progesteron, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Testosteron	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Testosteronpropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prilocainhydrochlorid	66,58	–
⋮	⋮	⋮
Oxybutyninhydrochlorid	>50	82,76
Prednicarbat, mikronisiert	>50	105,81
Amitriptylinhydrochlorid	>50	112,06
Capsaicin	>50	158,41
Levocarnitin	>50	168,03
Natriumcitrat	>50	206,43
Tetracain	>50	214,23
Valin	>50	240,81
Chininhydrochlorid	>50	315,34
Methoxsalen	>50	343,51
Norethisteronacetat	>50	361,69

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Alfatradiol	>50	387,57
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	440,20
Pyridoxal-5-phosphat	>50	493,47
Heparin-Natrium	>50	630,74
Triclosan	>50	1571,42
Saccharose	>50	2007,25
Amifampridin	>50	2228,24

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988	40	20140617
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	24814	40	20181213
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875	40	20161201*
Euro OTC	Cyproteronacetat	1810017	24317	40	20181108*
Fagron	Cyproteronacetat	13C11-N02	21262	40	1501534
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985	75	1602654
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665	40	20150921
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238	40	20170501
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-333693	23238SI	20	20170501

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 375 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 133 326 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 489 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cyproteronacetat	1903011	24609	40
Euro OTC	Cyproteronacetat	1910022	24957	40
Euro OTC	Cyproteronacetat	2003045	25270	40
Euro OTC	Cyproteronacetat	2101023	25532	40
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	24289	40
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	23988SI†	20
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	24814SI†	40
Euro OTC	Cyproteronacetat	1611003	22875SI†	30
Euro OTC	Cyproteronacetat	1810017	24317SI†	20
Euro OTC	Cyproteronacetat	1903011	24609SI	20
Euro OTC	Cyproteronacetat	1910022	24957SI	22
Euro OTC	Cyproteronacetat	2003045	25270SI	30
Euro OTC	Cyproteronacetat	2101023	25532SI	31
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-No4	21985SI†	23
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-322117	22665SI†	33
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	24289SI	20

- 146 185 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 91 Spektren von 53 *Apo-Ident*-Kunden aus 60 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat*.
- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APCPA140201CP	2
Audor Pharma	Cyproteronacetat	APX03-181002-m0C	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	cpa140201cp	1
Audor Pharma	Cyproteronacetat	X03-181002-m0C	1
Caelo	Cyproteronacetat	13j16-n04	1
Caelo	Cyproteronacetat	17D11-B07-334581	3
Caelo	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	1
Caelo	Cyproteronacetat	CPA150301	1
Ebert-Jacobi	Cyproteronacetat	16K09-B04-329036	1
Euro OTC	Cyproteronacetat	1502038-01	1
Euro OTC	Cyproteronacetat	2003045-01	1
Fagron	Cyproteronacetat	11L22-N02	1
Fagron	Cyproteronacetat	12D02-N13	1
Fagron	Cyproteronacetat	12F25-N09	3
Fagron	Cyproteronacetat	12J24-N02	1
Fagron	Cyproteronacetat	12L19-N05	3
Fagron	Cyproteronacetat	13/09-N03	1
Fagron	Cyproteronacetat	13/16-N04	2
Fagron	Cyproteronacetat	13j16n04	1
Fagron	Cyproteronacetat	13J16-N04	2
Fagron	Cyproteronacetat	13j16-no4	1
Fagron	Cyproteronacetat	15H04-B06-311064	1
Fagron	Cyproteronacetat	15I11-B01-315381	2
Fagron	Cyproteronacetat	16K09-B04-329037	1
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07	1
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-336729	2
Fagron	Cyproteronacetat	17D11-B07-338440	1
Fagron	Cyproteronacetat	18041805	1
Fagron	Cyproteronacetat	18B05_B05_346309	1
Fagron	Cyproteronacetat	18B05-346308	1
Fagron	Cyproteronacetat	18B05-B05-346307	1
Fagron	Cyproteronacetat	18B05-B05-346309	3
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352307	2
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-352728	3
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-354474	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-354475	3
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-354476	1
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-355388	2
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-358855	3
Fagron	Cyproteronacetat	18G25-B02-358856	3
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-B04	2
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-B04_363300	1
Fagron	Cyproteronacetat	19a23-b04-363300	1
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-B04-363300	2
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-B04-363301	1
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-B04-363302	1
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-B04367910	1
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-B04-367910	2
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-BO4-363301	1
Fagron	Cyproteronacetat	19A23-BO4-367910	1
Fagron	Cyproteronacetat	20101807	1
Fagron	Cyproteronacetat	20K11-F01	1
Fagron	Cyproteronacetat	21F22-B04-213628	1
Fagron	Cyproteronacetat	2OK11-F01-376805	1
Fagron	Cyproteronacetat	2OK11-FO1-376805	1
Fagron	Cyproteronacetat	8B11-N06	1
Fagron	Cyproteronacetat	B0392/110020	3
Fagron	Cyproteronacetat	B04-3664709	1
Fagron	Cyproteronacetat	EU-CPA-170301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon/Noweda	Cyproteronacetat	18G25-B02-352729	1
Fargon/Noweda	Cyproteronacetat	18G25-B02-354476	1
Sanacorp	Cyproteronacetat	18B05-B05-346307	1

- 182 637 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 561 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cyproteronacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	375	0	133 326
Typ B	0	489	0	146 185
Typ C	0	91	0	182 637

Die Substanz/Substanzgruppe *Cyproteronacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7730 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 93,4066 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21262	21262	0,00	114,77
21985	21985	0,00	116,05
22665	21985	2,70	120,39
22875	22875	0,00	118,07
23238	21985	3,66	114,82
23988	21985	2,55	114,40
24317	24317	0,00	115,84
24814	21985	4,07	117,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cysteinhydrochlorid-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20530-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cysteinhydrochlorid-Monohydrat; Cysteini hydrochloridum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	5	4	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	124,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cysteinhydrochlo…	1701012	23003	40	20170207*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo…	1706023	23548	40	20170721*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo…	1807010-01	24188	40	20180808
Euro OTC	Cysteinhydrochlo…	1901012	24482	40	20190206*
Euro OTC	Cysteinhydrochlo…	2010020	25453	40	20201216*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1304019-01	21325	40
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1507006	21840	60
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1510015	21941	60
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1603018	22516	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 8 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1304019-01	1
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1807010-01	3
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	180710-01	1
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	1901012-01	1
Euro OTC	Cysteinhydrochlorid-Monohydrat	2010020-01	2

- 182 720 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 616 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid--Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	8	0	182 720

Die Substanz/Substanzgruppe *Cysteinhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23003	23003	0,00	198,24
23548	23548	0,00	199,90
24188	24482	7,41	198,19
24482	24482	0,00	202,16
25453	25453	0,00	196,91

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cystin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20515-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Cystin; Cystinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Cystin	7	4	12

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Cystin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Acetylcystein	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tyrosin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Lysinhydrochlorid	74,27	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Cystin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Cystin	1307052-01	21328	40	20130918
Euro OTC	Cystin	1408016-01	21715	60	20140911
Euro OTC	Cystin	1603010	22523	40	20160406*
Euro OTC	Cystin	1610013	22863	40	20161110*
Euro OTC	Cystin	1801016	23879	40	20180126*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Cystin	2009038	25411	40	20201020*
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	23767	40	20150616

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Cystin	1811005	24332	40
Euro OTC	Cystin	1904022	24617	40
Euro OTC	Cystin	1910028	24933	40
Euro OTC	Cystin	2202004	26036	40
Euro OTC	Cystin	2202004	26036SI	10

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 17 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cystin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cystin	190402201	1
Euro OTC	Cystin	1204090	1
Euro OTC	Cystin	1207013-01	2
Euro OTC	Cystin	1801016-01	2
Euro OTC	Cystin	2009038-01	1
Euro OTC	Cystin	2081301	1
Euro OTC	Cystin	26081408	1
Euro OTC	Cystin	30041809	1
Euro OTC	Cystin	3021502	1
Fagron	Cystin	12D26-B04-285823	2
Fagron	Cystin	15F08-B05-310685	1
Fagron	Cystin	1904022-01	1
Fagron	Cystin	1910028-01	2

- 182 711 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 608 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Cystin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	17	0	182 711

Die Substanz/Substanzgruppe *Cystin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21328	23879	5,94	118,74
21715	22523	5,48	117,91
22523	22523	0,00	120,33
22863	22863	0,00	123,26
23767	23879	12,20	124,09
23879	23879	0,00	121,59
25411	25411	0,00	118,10

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dapson**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22489-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dapson; Dapsonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dapson	3	2	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	185,31	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dapson* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dapson	160735	22489	60	20160405*
Caelo	Dapson	170311	23301	39	20170221*
Caelo	Dapson	191135	24727	40	20190726*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 139 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 562 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dapson	16073502	22577	40
Caelo	Dapson	182792	24400	40
Caelo	Dapson	16073502	22736	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dapson*.
- 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	Dapson	17031101	2
Caelo	Dapson	18279201	3
Caelo	Dapson	19113501	1
Caesar & Loretz GmbH	Dapson	18279201	1
Caesar & Loretz GmbH	Dapson	191135001	1
Caesar & Loretz GmbH	Dapson	19113501	2

- 182 718 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dapson* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	139	0	133 562
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	10	0	182 718

Die Substanz/Substanzgruppe *Dapson* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,6835 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22489	22489	0,00	346,99
23301	23301	0,00	350,16
24727	24727	0,00	348,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dequaliniumchlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20350-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dequaliniumchlorid; Dequalinii chloridum; Dequalinium chloratum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dequaliniumchlorid	13	4	105

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	71,72	–
⋮	⋮	⋮
Dithranol	>50	40,30
Eosin gelblich	>50	84,38
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	115,37
Levothyroxin-Natrium	>50	140,47
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	142,91
Acetylsalicylsäure	>50	175,58
Tannin	>50	242,01
Benzoesäure	>50	356,23

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	21296	40	1412076
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387	60	20121228
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953	40	20150622
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	23121	40	1707614
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362	40	20160219*
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	24403	40	20160219*
Caelo	Dequaliniumchlorid	191314	25205	40	20190626*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617	60	20140623
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295	60	20160121*
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	24142	40	1809202
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	2003008	25156	40	20200528*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	2103018	25687	40	20210421*
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	21269	40	20130121
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266	40	20150226

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.

- 133 081 Spektren aus insgesamt 2456 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	180794	24011	40
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009	24082	40
Fagron	Dequaliniumchlorid	11D29-N11	20660	80
Fagron	Dequaliniumchlorid	19J16-B08-197304	25177	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21386SI	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387†	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	21387SI†	60
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	22953SI†	40
Caelo	Dequaliniumchlorid	154028	23362SI†	40
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	21617SI†	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032	22295SI†	60
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	2103018	25687SI†	40
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	23266SI†	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 145 954 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 375 Spektren von 245 *Apo-Ident*-Kunden aus 114 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 101 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Dequaliniumchlorid	15218401	1
Alliance H.	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
Alliance Health	Dequaliniumchlorid	12077508	1
Allianz Healthcare	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
Anzag ek:7.89EUR	Dequaliniumchlorid	11166204	1
Anzag	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-340177	1
apomix	Dequaliniumchlorid	1804009-01	1
Caelo	Dequaliniumchlorid		1
Caelo	Dequaliniumchlorid	10879409	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166203	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166204	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	11166209	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077508	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	12077510	7
Caelo	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361906	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361908	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	12361911	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	13/26-N10	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	13348805	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	1405012-02	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	14072901	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	151203202	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	1512032-02	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	152184	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218401	7
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218402	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218404	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218406	6
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218407	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15218410	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402801	3

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402803	4
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402805	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402806	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	15402807	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-326872	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-337594	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-342302	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18015801	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	18015802	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079402	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079403	6
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079404	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079405	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079407	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079410	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	18079411	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	191314003	7
Caelo	Dequaliniumchlorid	191314004	5
Caelo	Dequaliniumchlorid	191314005	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	191314006	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	19131402	9
Caelo	Dequaliniumchlorid	20003344004	3
Caelo	Dequaliniumchlorid	20003344006	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	20003344007	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	2003008-01	2
Caelo	Dequaliniumchlorid	215I-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	220812K2	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	3613A-01325	1
Caelo	Dequaliniumchlorid	5315I-01325	1
Caeol/Noweda	Dequaliniumchlorid	19131402	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dequaliniumchlorid	18079411	1
Caesar & Loretz GmbH	Dequaliniumchlorid	18079404	2
Caesar & Loretz GmbH	Dequaliniumchlorid	191314003	2
Caesar & Loretz GmbH	Dequaliniumchlorid	191314004	1
Caesar & Loretz GmbH	Dequaliniumchlorid	191314006	2
Caesar & Loretz GmbH	Dequaliniumchlorid	191314007	2
Caesar & Loretz GmbH	Dequaliniumchlorid	19131402	2
Caesar & Loretz GmbH	Dequaliniumchlorid	20003344004	1
EuRho/ Anzag	Dequaliniumchlorid	80(1804009-01)	1
EuRho/Gehe	Dequaliniumchlorid	2003008-01	2
EuRho	Dequaliniumchlorid	1110002-01	1
EuRho	Dequaliniumchlorid	2003008-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid		3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1010022-01	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1103045-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	11091701	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1110002-01	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-02	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1210008-03	2
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-01	5
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1405012-02	6
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-01	7
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1407029-02	6
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	15061204	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-01	19
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1512032-02	10
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009-01	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009-02	3
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	1804009-03	18
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	18040092-02	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	18044009-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	2003008-01	12
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	2103018-01	1
Euro OTC	Dequaliniumchlorid	81(1804009-01)	1
Euro/Sanacorp	Dequaliniumchlorid	1512032-02	1
Euro/Spangro	Dequaliniumchlorid	1512032-02	1
Fag / Noweda	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-321326	1
Fagron	Dequaliniumchlorid		4
Fagron	Dequaliniumchlorid	10H05-N07	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12B14-N01	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12D05-N09	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	12G05-N07	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	13A23-N02	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	13D26-N06	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	13I26-N10	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	1407029-01	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10B03292286	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	14C10-B03-292286	4
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16B04304432	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-304432	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-316267	4
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16B04321326	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-326872	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-332113	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16B04337594	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-340177	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-342302	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-346969	4
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-352989	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-354618	2
Fagron	Dequaliniumchlorid	18B16-B04-356149	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	19J16-B08	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	19J16B08197304	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	19J16-B08-197304	5
Fagron	Dequaliniumchlorid	19JI-B08-197304	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	20F19-B03-201436	3
Fagron	Dequaliniumchlorid	B03_2014306	1
Fagron	Dequaliniumchlorid	B03-2014306	1
Fiebig	Dequaliniumchlorid	2003008-01	1
Gatt-Koller	Dequaliniumchlorid	1800212	1
Gehe	Dequaliniumchlorid	1512032-01	1
GEHE	Dequaliniumchlorid	1804009-01	1
GUMO	Dequaliniumchlorid	191314003	1
Klosterring	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-321326	1
L30	Dequaliniumchlorid	1804009-01	1
Lamotte/Spangroh	Dequaliniumchlorid	15218404	1
Lebsa/AHD	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
LEBSA/Phoenix	Dequaliniumchlorid	1210008-03	1
Lebsa	Dequaliniumchlorid	2003008-01	2
Nachprüfung	Dequaliniumchlorid	2082019-10	1
Noweda	Dequaliniumchlorid	12b14-n05	1
Phoenix	Dequaliniumchlorid	191314006	1
Phönix/Fagon	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-316267	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	10127-N02Retest	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	1110002-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Dequaliniumchlorid	13D26-N06	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	151203201	1
Phönix	Dequaliniumchlorid	1804009-01	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dequaliniumchlorid	1405012-01	1
S.Binder	Dequaliniumchlorid	1210008-04	1
Sanacorp	Dequaliniumchlorid	18079407	2
Sanacorp	Dequaliniumchlorid	19131402	1
Th. Geyer	Dequaliniumchlorid	15B16-B04-354618	1
Wepa Apothekenbedarf	Dequaliniumchlorid	151203202	1

- 182 353 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 507 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dequaliniumchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	620	0	133 081
Typ B	0	720	0	145 954
Typ C	0	371	4	182 353

Die Substanz/Substanzgruppe *Dequaliniumchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,9333 % (> 98,1333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21269	21296	50,08	147,62
21296	21296	0,00	169,50
21387	21296	14,29	173,18
21617	21296	28,05	189,37
22295	22295	0,00	202,55
22953	21296	37,90	151,17
23121	23121	0,00	267,65
23266	23362	40,02	232,96
23362	23362	0,00	213,10
24142	24142	0,00	143,40
24403	24403	0,00	163,10
25156	25156	0,00	259,51
25205	25205	0,00	151,22
25687	25687	0,00	247,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dexamethason**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20009-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethason; Dexamethasonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dexamethason	9	15	296

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Dexamethasonisonicotinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Triamcinolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	73,61	–
⋮	⋮	⋮
Prednisolon, mikronisiert	>50	39,73
Betamethason, mikronisiert	>50	40,38
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	>50	52,10
Triamcinolonacetonid	>50	60,06
Methylprednisolon	>50	70,38
Tyrothricin	>50	131,66
Gramicidin	>50	201,01

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethason	13084315	21403	60	AR-15-FG-006810-01
Caelo	Dexamethason	15054627	23169	40	20150420
Caelo	Dexamethason	190221	24504	40	20190214*
Caelo	Dexamethason	190221	24504SI	40	20190214*
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21289	40	1407432
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850	60	20130328
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1601052	22364SI	45	20160225*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914	40	20161212*
Euro OTC	Dexamethason	1611001	22914SI	37	20161212*
Euro OTC	Dexamethason	2005024	25301	40	20200824*
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168	40	20160711
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	24705	40	20190403

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 567 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 133 134 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1318 Spektren von 33 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Dexamethason	13084306	21062	60
Caelo	Dexamethason	171042	23331	40
Caelo	Dexamethason	172856	23841	40
Caelo	Dexamethason	190865	24742	40
Caelo	Dexamethason	20002251	25633	40
Caelo	Dexamethason	21001380	25795	40
Caelo	Dexamethason	22000049	25996	40
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	21078	60
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692	40
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136	40
Euro OTC	Dexamethason	1909011	24839	40
Euro OTC	Dexamethason	1708004-02	24867	40
Euro OTC	Dexamethason	2109019	25874	50
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	24573	40
Fagron	Dexamethason	22A17-B06-218167	26074	40
Caelo	Dexamethason	15054627	23169SI†	20
Caelo	Dexamethason	171042	23331SI	24
Caelo	Dexamethason	172856	23841SI	40
Caelo	Dexamethason	190865	24742SI	40
Caelo	Dexamethason	20002251	25633SI	40
Caelo	Dexamethason	21001380	25795SI	40
Caelo	Dexamethason	22000049	25996SI	40
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	21850SI†	45
Euro OTC	Dexamethason	1708004	23692SI	26
Euro OTC	Dexamethason	1806023	24136SI	33
Euro OTC	Dexamethason	1909011	24839SI	40
Euro OTC	Dexamethason	1708004-02	24867SI	40
Euro OTC	Dexamethason	2005024	25301SI†	40
Euro OTC	Dexamethason	2109019	25874SI	50
Fagron	Dexamethason	16F02-B05-324844	23168SI†	30
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	24573SI	40
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	24705SI†	40
Fagron	Dexamethason	22A17-B06-218167	26074SI	40

- 145 356 Spektren aus insgesamt 2901 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2109 Spektren von 731 *Apo-Ident*-Kunden aus 307 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 296 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Dexamethason	2109019-01	2
07.2021	Dexamethason	1909011	1
AHD	Dexamethason	17L19-B03-344099	1
AHD	Dexamethason	1806023-01	1
AHD	Dexamethason	19022108	1
AHD	Dexamethason	1909011-01	1
ALH	Dexamethason	15054617	2
Alliance/Caeolo	Dexamethason	19086503	1
Alliance/EuRho	Dexamethason	1909011-02	1
Anzag	Dexamethason	1233305	1
Anzag	Dexamethason	17332404	1
apomix	Dexamethason	1611001-01	1
Bombastus	Dexamethason	150546629	1
Bombastus	Dexamethason	17332418	1
Bombastus	Dexamethason	1806023-01	1
BUFA	Dexamethason	97A29FP-101103	2
Cael / GEHE	Dexamethason	19086513	1
Caelo	Dexamethason		3
Caelo	Dexamethason	10369920	8
Caelo	Dexamethason	10369921	2
Caelo	Dexamethason	11105502	1
Caelo	Dexamethason	111055-02	1
Caelo	Dexamethason	117019022107	1
Caelo	Dexamethason	117117332419	1
Caelo	Dexamethason	1203304788	1
Caelo	Dexamethason	12033301	3
Caelo	Dexamethason	12033304	1
Caelo	Dexamethason	12033305	4
Caelo	Dexamethason	12033307	4
Caelo	Dexamethason	12033308	2
Caelo	Dexamethason	12033312	2
Caelo	Dexamethason	12033314	7
Caelo	Dexamethason	12033315	4
Caelo	Dexamethason	12033317	5
Caelo	Dexamethason	12033318	4
Caelo	Dexamethason	1209008-01	1
Caelo	Dexamethason	12091306	1
Caelo	Dexamethason	12165803	1
Caelo	Dexamethason	12165804	1
Caelo	Dexamethason	1303007-03	1
Caelo	Dexamethason	13084304	2
Caelo	Dexamethason	13084305	5
Caelo	Dexamethason	13084306	3
Caelo	Dexamethason	13084307	2
Caelo	Dexamethason	13084308	2
Caelo	Dexamethason	13084309	1
Caelo	Dexamethason	13084310	8
Caelo	Dexamethason	13084313	3
Caelo	Dexamethason	13084316	4
Caelo	Dexamethason	13084317	7
Caelo	Dexamethason	13084319	5
Caelo	Dexamethason	13084320	2
Caelo	Dexamethason	130854306	1
Caelo	Dexamethason	13342310	1
Caelo	Dexamethason	1335213	1
Caelo	Dexamethason	13352302	9
Caelo	Dexamethason	13352303	1
Caelo	Dexamethason	13352304	1
Caelo	Dexamethason	13352308	7
Caelo	Dexamethason	13352309	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	13352310	17
Caelo	Dexamethason	13352311	1
Caelo	Dexamethason	13352312	15
Caelo	Dexamethason	13352315	2
Caelo	Dexamethason	13D12-N09	1
Caelo	Dexamethason	13G08-N13	2
Caelo	Dexamethason	14196402	3
Caelo	Dexamethason	1504610	1
Caelo	Dexamethason	1504618	1
Caelo	Dexamethason	1504631	1
Caelo	Dexamethason	15054506	1
Caelo	Dexamethason	15054602	9
Caelo	Dexamethason	15054603	3
Caelo	Dexamethason	15054605	10
Caelo	Dexamethason	15054606	14
Caelo	Dexamethason	15054609	5
Caelo	Dexamethason	15054610	1
Caelo	Dexamethason	15054611	5
Caelo	Dexamethason	15054614	5
Caelo	Dexamethason	15054616	6
Caelo	Dexamethason	15054617	11
Caelo	Dexamethason	15054618	3
Caelo	Dexamethason	15054620/170314D	1
Caelo	Dexamethason	15054621	8
Caelo	Dexamethason	15054622	35
Caelo	Dexamethason	15054623	10
Caelo	Dexamethason	15054627	2
Caelo	Dexamethason	15054628	11
Caelo	Dexamethason	15054629	18
Caelo	Dexamethason	15054631	6
Caelo	Dexamethason	1505623	1
Caelo	Dexamethason	15215601	1
Caelo	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Caelo	Dexamethason	1601052-01	1
Caelo	Dexamethason	1601052-02	3
Caelo	Dexamethason	16012207	1
Caelo	Dexamethason	160821D	1
Caelo	Dexamethason	161001-01	1
Caelo	Dexamethason	1611001-01	3
Caelo	Dexamethason	16K24-B05-330281	1
Caelo	Dexamethason	1704203	1
Caelo	Dexamethason	1704204	1
Caelo	Dexamethason	1708004-01	10
Caelo	Dexamethason	17081716	1
Caelo	Dexamethason	1708804-01	1
Caelo	Dexamethason	17104201	1
Caelo	Dexamethason	17104202	2
Caelo	Dexamethason	17104203	5
Caelo	Dexamethason	17104204	8
Caelo	Dexamethason	17104205	7
Caelo	Dexamethason	17104210	24
Caelo	Dexamethason	17104211	30
Caelo	Dexamethason	17104212	2
Caelo	Dexamethason	17104216	12
Caelo	Dexamethason	171042165511	1
Caelo	Dexamethason	171042165585	1
Caelo	Dexamethason	1714203	1
Caelo	Dexamethason	173322402	1
Caelo	Dexamethason	17332402	14
Caelo	Dexamethason	17332403	34

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	17332404	15
Caelo	Dexamethason	17332406	8
Caelo	Dexamethason	17332407	6
Caelo	Dexamethason	17332408	19
Caelo	Dexamethason	17332411	3
Caelo	Dexamethason	17332412	10
Caelo	Dexamethason	17332413	8
Caelo	Dexamethason	17332414	8
Caelo	Dexamethason	17332415	8
Caelo	Dexamethason	17332415-D20180115Ma	1
Caelo	Dexamethason	17332416	4
Caelo	Dexamethason	17332417	3
Caelo	Dexamethason	17332418	3
Caelo	Dexamethason	17332419	26
Caelo	Dexamethason	17e31-b01-338016	1
Caelo	Dexamethason	1806023-01	2
Caelo	Dexamethason	18121709	1
Caelo	Dexamethason	190022101	1
Caelo	Dexamethason	1902210	1
Caelo	Dexamethason	19022101	49
Caelo	Dexamethason	19022102	3
Caelo	Dexamethason	19022103	9
Caelo	Dexamethason	19022104	8
Caelo	Dexamethason	19022107	20
Caelo	Dexamethason	19022108	5
Caelo	Dexamethason	19022109	1
Caelo	Dexamethason	19022112	4
Caelo	Dexamethason	190222112	1
Caelo	Dexamethason	19056503	1
Caelo	Dexamethason	190865001	13
Caelo	Dexamethason	19086501	7
Caelo	Dexamethason	19086502	27
Caelo	Dexamethason	19086503	50
Caelo	Dexamethason	19086504	16
Caelo	Dexamethason	19086508	4
Caelo	Dexamethason	19086513	27
Caelo	Dexamethason	190901101	1
Caelo	Dexamethason	1909011-01	1
Caelo	Dexamethason	19096503	1
Caelo	Dexamethason	191072709	1
Caelo	Dexamethason	192245004	1
Caelo	Dexamethason	192876001	30
Caelo	Dexamethason	192876004	25
Caelo	Dexamethason	192876005	17
Caelo	Dexamethason	192876008	1
Caelo	Dexamethason	192876009	13
Caelo	Dexamethason	200002251001	1
Caelo	Dexamethason	200002551001	1
Caelo	Dexamethason	20002251001	17
Caelo	Dexamethason	20002251002	7
Caelo	Dexamethason	200039005004	1
Caelo	Dexamethason	20003905001	2
Caelo	Dexamethason	20003905002	7
Caelo	Dexamethason	20003905003	11
Caelo	Dexamethason	20003905004	5
Caelo	Dexamethason	20003905005	11
Caelo	Dexamethason	2000395004	1
Caelo	Dexamethason	2005024-01	1
Caelo	Dexamethason	21001380001	3
Caelo	Dexamethason	21001380002	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethason	21001380003	2
Caelo	Dexamethason	21001380004	3
Caelo	Dexamethason	21001380009	2
Caelo	Dexamethason	21001380010	3
Caelo	Dexamethason	2884	1
Caelo	Dexamethason	3084310	1
Caelo	Dexamethason	6(19086504)	1
Caelo	Dexamethason	9383631	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dexamethason	17104211	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dexamethason	19022107	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dexamethason	17332416	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dexamethason	17332419	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dexamethason	19086513	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Dexamethason	10369922	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Dexamethason	192876005	1
Caesar & Loretz GmbH/ A...	Dexamethason	20002251001	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Dexamethason	19022101	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Dexamethason	192876004	2
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Dexamethason	192876005	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Dexamethason	20002251002	1
Caesar & Loretz GmbH/ J...	Dexamethason	20003905004	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Dexamethason	20003905002	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Dexamethason	21001380004	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Dexamethason	19086502	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Dexamethason	19086504	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Dexamethason	19086508	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Dexamethason	192876004	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Dexamethason	20003905003	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Dexamethason	20003905003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Dexamethason	19022103	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Dexamethason	1806023-02	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Dexamethason	19022103	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Dexamethason	192876004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Dexamethason	20002251002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Dexamethason	20003905003	1
Caesar & Loretz GmbH/Krie	Dexamethason	19086503	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Dexamethason	19086502	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Dexamethason	192876005	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Dexamethason	19086503	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Dexamethason	20003905003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Dexamethason	19022112	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Dexamethason	19086502	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Dexamethason	19086503	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Dexamethason	19086508	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Dexamethason	21001380002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Dexamethason	21001380003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Dexamethason	1909011-01	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Dexamethason	192876009	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Dexamethason	20002251002	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	15054622	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	17332408	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	17332414	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	17332415	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	17332419	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19022101	7
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19022103	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19022104	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19022107	7
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19022108	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	190865001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19086502	10
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19086503	6
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19086504	5
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	19086513	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	192876001	7
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	192876002	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	192876004	9
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	192876005	2
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	192876008	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	192876009	4
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	20002251001	5
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	20003905001	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	20003905002	6
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	20003905003	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	20003905004	3
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	20003905005	2
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	21001380002	4
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethason	21001380004	2
Caesar & Loretz Hilden	Dexamethason	17332419	1
Caesar & Loretz Hilden	Dexamethason	19086503	1
Caesar & Loretz Hilden	Dexamethason	192876001	2
Caesar & Loretz Hilden	Dexamethason	20003905005	1
Caesar & Loretz/AHD	Dexamethason	19086503	1
Caesar & Loretz/Noweda	Dexamethason	13084319	1
Caesar & Loretz/Noweda	Dexamethason	20002251001	1
Caesar& Loretz/Geilenki...	Dexamethason	19022104	1
caesar&loretz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054622	3
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Dexamethason	15054606	2
Caesar&Loretz GmbH/Gehe	Dexamethason	19022101	2
Caesar&Loretz GmbH	Dexamethason	20002251002	1
caesar	Dexamethason	15054617	1
calo	Dexamethason	17332403	1
Cealo	Dexamethason	17332404	1
Ebert & Jacobi	Dexamethason	1303007-03	1
Ebert & Jacobi	Dexamethason	1611001-01	3
Ebert&Jacobi	Dexamethason	1601052-01	1
Ebert-Jacobi	Dexamethason	1611001-01	1
EuRho / Phoenix	Dexamethason	1303007-03	1
EuRho / Phoenix	Dexamethason	15054631	1
EuRho Anzag	Dexamethason	1601052-02	1
EuRho Gehe	Dexamethason	1909011-02	1
EuRho/ Gehe	Dexamethason	1708004-01	1
EuRho/Gehe	Dexamethason	1806023-01	1
EuRho/Noweda	Dexamethason	17008004-01	1
EuRho/Noweda	Dexamethason	1806023-03	1
EuRho/Noweda	Dexamethason	1909011-02	1
EuRho/Phoenix	Dexamethason	1909011-02	1
EuRho/Sanacorp	Dexamethason	2005024-02	1
EuRho	Dexamethason	1708004-01	1
EuRho	Dexamethason	1806023_04	1
EuRho	Dexamethason	1806023-01	1
EuRho	Dexamethason	1909011-02	2
EuRho	Dexamethason	2005024-01	1
EuRho	Dexamethason	2005024-03	1
EuRho	Dexamethason	NUD180601	1
Eurho-Pharma	Dexamethason	1909011-02	1
Euro OTC	Dexamethason		3
Euro OTC	Dexamethason	1107006-01	1
Euro OTC	Dexamethason	111105501	1
Euro OTC	Dexamethason	1111055-01	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	1111055-02	2
Euro OTC	Dexamethason	1200008-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1203032-01	4
Euro OTC	Dexamethason	1203032-02	3
Euro OTC	Dexamethason	1209008-01	11
Euro OTC	Dexamethason	120900802	2
Euro OTC	Dexamethason	1209008-02	26
Euro OTC	Dexamethason	13030007	1
Euro OTC	Dexamethason	13030007-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1303007	1
Euro OTC	Dexamethason	130300701	4
Euro OTC	Dexamethason	1303007-01	34
Euro OTC	Dexamethason	130300702	2
Euro OTC	Dexamethason	1303007-02	10
Euro OTC	Dexamethason	130300703	2
Euro OTC	Dexamethason	1303007-03	27
Euro OTC	Dexamethason	1303007-04	2
Euro OTC	Dexamethason	13352309	1
Euro OTC	Dexamethason	14D11-B01-294031	1
Euro OTC	Dexamethason	15054621	1
Euro OTC	Dexamethason	1512211327	1
Euro OTC	Dexamethason	160105201	2
Euro OTC	Dexamethason	1601052-01	25
Euro OTC	Dexamethason	160105202	1
Euro OTC	Dexamethason	1601052-02	36
Euro OTC	Dexamethason	1601052-21	1
Euro OTC	Dexamethason	1611001	2
Euro OTC	Dexamethason	161100101	5
Euro OTC	Dexamethason	1611001-01	58
Euro OTC	Dexamethason	1611001-02	2
Euro OTC	Dexamethason	161101-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1702004-01	1
Euro OTC	Dexamethason	17080004-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1708004	1
Euro OTC	Dexamethason	170800401	2
Euro OTC	Dexamethason	1708004-01	84
Euro OTC	Dexamethason	1708004-02	4
Euro OTC	Dexamethason	1708804-01	1
Euro OTC	Dexamethason	17104203	1
Euro OTC	Dexamethason	17104204	1
Euro OTC	Dexamethason	17104210	1
Euro OTC	Dexamethason	17104211	1
Euro OTC	Dexamethason	17332403	1
Euro OTC	Dexamethason	180208D/1611001-01	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023	2
Euro OTC	Dexamethason	1806023_03	1
Euro OTC	Dexamethason	180602301	2
Euro OTC	Dexamethason	1806023-01	55
Euro OTC	Dexamethason	180602302	1
Euro OTC	Dexamethason	1806023-02	18
Euro OTC	Dexamethason	1806023-03	7
Euro OTC	Dexamethason	1806023-04	15
Euro OTC	Dexamethason	1806023-24	1
Euro OTC	Dexamethason	1905014-01	1
Euro OTC	Dexamethason	19086503	1
Euro OTC	Dexamethason	1909011	2
Euro OTC	Dexamethason	190901101	2
Euro OTC	Dexamethason	1909011-01	36
Euro OTC	Dexamethason	190901102	1
Euro OTC	Dexamethason	1909011-02	25

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dexamethason	1909011-02P200622-1	1
Euro OTC	Dexamethason	2002024-01	1
Euro OTC	Dexamethason	2005024_04	1
Euro OTC	Dexamethason	2005024-01	35
Euro OTC	Dexamethason	2005024-02	10
Euro OTC	Dexamethason	2005024-03	11
Euro OTC	Dexamethason	2005024-04	1
Euro OTC	Dexamethason	5213A1327	1
Euro OTC	Dexamethason	700107	2
Euro OTC	Dexamethason	DB003/0213	3
Euro OTC	Dexamethason	DZ11005K	1
Euro OTC	Dexamethason	L53613	1
Euro OTC	Dexamethason	T45290	2
Euro RHO/Jenne	Dexamethason	1909011-02	1
Euro Rho/Jenne	Dexamethason	2005024-03	1
Euro/ Gehe	Dexamethason	1909011-03	1
Euro/ Gehe	Dexamethason	19G25-B02-363757	1
Euro/ Sanacorp	Dexamethason	1601052-01	2
Euro/Gehe	Dexamethason	1611001-01	1
Euro/Gehe	Dexamethason	1708004-01	2
Euro/Noweda	Dexamethason	1806023-01	1
EuRoh/Fiebig	Dexamethason	1806023-01	1
EuRoh/Gehe	Dexamethason	1806023	1
Fagron	Dexamethason	11D26-N10	3
Fagron	Dexamethason	11F30-N02	1
Fagron	Dexamethason	11L08-N01	4
Fagron	Dexamethason	1209008-01	1
Fagron	Dexamethason	12B06-N12	2
Fagron	Dexamethason	12D26-N09	2
Fagron	Dexamethason	12H21-N11	2
Fagron	Dexamethason	1303007-03	1
Fagron	Dexamethason	13D12-N09	3
Fagron	Dexamethason	13D12-N19	1
Fagron	Dexamethason	13G08-N13	3
Fagron	Dexamethason	13L30-B34-289691	2
Fagron	Dexamethason	14A22-B03	2
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-290700	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-290701	1
Fagron	Dexamethason	14A22-B03-294030	1
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294031	2
Fagron	Dexamethason	14D11-B01-294032	1
Fagron	Dexamethason	15/04-B04-315528	1
Fagron	Dexamethason	15054603	1
Fagron	Dexamethason	15054614	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-034636	1
Fagron	Dexamethason	15a05-b01-304636	1
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304636	3
Fagron	Dexamethason	15A05-B01-304637	1
Fagron	Dexamethason	15C16-B07	1
Fagron	Dexamethason	15C16-B07-308252	1
Fagron	Dexamethason	15I04-B04-315528	2
Fagron	Dexamethason	15K17-B07-321457	3
Fagron	Dexamethason	16/06-B03-327323	1
Fagron	Dexamethason	1601052-01	1
Fagron	Dexamethason	16I06-B03-327323	3
Fagron	Dexamethason	16I06-B03-327488	3
Fagron	Dexamethason	16K24B05330281	1
Fagron	Dexamethason	16K24-B05-330281	1
Fagron	Dexamethason	1708004-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dexamethason	17104203	1
Fagron	Dexamethason	17332414	1
Fagron	Dexamethason	17C13-B07-332461	3
Fagron	Dexamethason	17E31-B01-331860	1
Fagron	Dexamethason	17E31-B01-338016	1
Fagron	Dexamethason	17L19-B03	1
Fagron	Dexamethason	17L19-B03-344099	2
Fagron	Dexamethason	17L19-B03-344100	2
Fagron	Dexamethason	17L19-B03-344396	1
Fagron	Dexamethason	18D09-B06-348185	2
Fagron	Dexamethason	18E08-B05-350243	3
Fagron	Dexamethason	18H07-B00-355632	1
Fagron	Dexamethason	18H07-B02-355632	1
Fagron	Dexamethason	19A24-B01	1
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359624	4
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359625	1
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-359626	3
Fagron	Dexamethason	19A24-B01-361445	1
Fagron	Dexamethason	19G25-B02-363751	3
Fagron	Dexamethason	19G25-B02-363755	1
Fagron	Dexamethason	2005024-01	1
Fagron	Dexamethason	20B04-F06-369866	2
Fagron	Dexamethason	20B04-F06-369867	1
Fagron	Dexamethason	20F19-F08-371577	3
Fagron	Dexamethason	20F19-F08-371578	1
Fagron	Dexamethason	2314A-01327	1
Fagron	Dexamethason	700107-0002	1
Fagron	Dexamethason	DZ11005K12B06-N12	1
Fagron	Dexamethason	NUD160702	1
Fagron	Dexamethason	NUD180601	1
Fargon/Noweda	Dexamethason	19A24-B01	2
Fiebig	Dexamethason	19086513	1
Fiebig	Dexamethason	20003905002	1
Gatt-Koller	Dexamethason	1801087	1
GEHE 12.03.2014	Dexamethason	13084306	1
Gehe 8.04.2014	Dexamethason	13084310	2
Gehe amax	Dexamethason	1806023-04	1
Gehe, Tianyao pharmaceu...	Dexamethason	1909011-01	1
Gehe	Dexamethason	1203032-02	1
Gehe	Dexamethason	120900802	1
Gehe	Dexamethason	13084317	1
Gehe	Dexamethason	13D12-N09	2
Gehe	Dexamethason	15054602	2
Gehe	Dexamethason	15054621	1
Gehe	Dexamethason	15054629	1
Gehe	Dexamethason	15054631	1
Gehe	Dexamethason	1601052-02	1
Gehe	Dexamethason	1708004-01	2
Gehe	Dexamethason	17104210	1
Gehe	Dexamethason	17104212	1
Gehe	Dexamethason	17332404	1
GEHE	Dexamethason	17L19-B03-344099	1
Gehe	Dexamethason	1806023-02	2
GEHE	Dexamethason	18H07-B02	1
Gehe	Dexamethason	19086501	1
Gehe	Dexamethason	192876004	1
Gehe	Dexamethason	20003905003	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Dexamethason	13084304	1
Jenne	Dexamethason	1806023-01	1
Jenne	Dexamethason	1806023-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Jenne	Dexamethason	1909011-01	1
Kehr/Fargon	Dexamethason	1806023-01	2
Kehr	Dexamethason	17104205	1
Kehr	Dexamethason	17104210	1
Kehr	Dexamethason	19086508	1
Krieger	Dexamethason	17332406	1
L10	Dexamethason	1708004-01	1
Noweda 02.12.2019	Dexamethason	1806023-04	1
Noweda	Dexamethason	12033307	2
Noweda	Dexamethason	1303007-03	1
Noweda	Dexamethason	1708004-01	1
Noweda	Dexamethason	1708004-02	1
Noweda	Dexamethason	17104204	1
Noweda	Dexamethason	1806023-01	1
Noweda	Dexamethason	1806023-04	1
Noweda	Dexamethason	19022101	2
Noweda	Dexamethason	19086503	1
Noweda	Dexamethason	1909011-01	1
Noweda	Dexamethason	20002251001	2
PH Euro 8,0	Dexamethason	15054610	1
Pharmacia&Upjohn Comp	Dexamethason	1209008-02	1
Pharmacia&Upjohn Compan...	Dexamethason	1601052-02	1
Phoenix Goettin	Dexamethason	117113352302	1
Phoenix	Dexamethason	10369928	1
Phoenix	Dexamethason	13084313	2
Phoenix	Dexamethason	13g08n13	1
Phoenix	Dexamethason	15I04-B04	1
Phoenix	Dexamethason	17332406	1
Phoenix	Dexamethason	17332416	1
Phoenix	Dexamethason	17332419	1
Phoenix	Dexamethason	19086503	1
Phoenix	Dexamethason	1909011-01	1
Phoenix	Dexamethason	200622506	1
Phoenix	Dexamethason	3405	1
Phönix Euro 23.6.21	Dexamethason	2005024-03	1
Phönix Gotha	Dexamethason	12033315	1
Phönix Gotha	Dexamethason	13352311	1
Phönix Gotha	Dexamethason	17332408	1
Phönix	Dexamethason	12033314	1
PHÖNIX	Dexamethason	15K17-B07	1
Phönix	Dexamethason	1601052-02	3
Phönix	Dexamethason	1708004-01	3
Phönix	Dexamethason	1806023-01	1
Phönix	Dexamethason	1909011-01	1
Phönix	Dexamethason	1909011-02	1
Phönix	Dexamethason	192876005	1
Raben-Apotheke Mildenau	Dexamethason	1303007-01	2
Sanacorp	Dexamethason	13084308	1
Sanacorp	Dexamethason	13352309	1
Sanacorp	Dexamethason	1601052-01	1
Sanacorp	Dexamethason	17332402	1
Sanofi-Chimie FR/Noweda	Dexamethason	15054606	2
Sanofi-Chimie, FR/ Noweda	Dexamethason	12033308	1
Symbiotica/Noweda	Dexamethason	1601052-02	1
Symbiotica	Dexamethason	1303007-01	1
Symbiotica	Dexamethason	1303007-03	2
Tianjin Tianyao Pharm/AHD	Dexamethason	1806023-01	1
Tianjin/Noweda	Dexamethason	NUD170802	1
Tianjin/Phoenix	Dexamethason	NUD190701	1
Tianjin/Phoenix	Dexamethason	NUD200402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
unbekannt	Dexamethason	12D26-N09	1

- 180 619 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 320 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexamethason* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	567	0	133 134
Typ B	0	1318	0	145 356
Typ C	0	2065	44	180 619

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethason* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9418 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,5448 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,9137 % (> 97,7715 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21289	21289	0,00	173,50
21403	21403	0,00	100,26
21850	21289	16,24	173,89

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22364	22364	0,00	89,43
22914	22914	0,00	94,51
23168	24504	9,59	178,07
23169	22364	7,03	89,90
24504	24504	0,00	179,29
24705	24504	9,04	177,69
25301	25301	0,00	179,43

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dexamethasonacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20313-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dexamethasonacetat; Dexamethasoni acetas; Dexamethasonum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dexamethasonacetat	6	3	100

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Betamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Cortisonacetat	Validierung mit Typ B-Spektren
Dexamethason	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Dexamethasonisonicotinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Norethisteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	82,00	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	21301	40	1412430
Caelo	Dexamethasonacetat	13260706	21593	60	1502537
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815	60	20140807
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI	30	20140807
Caelo	Dexamethasonacetat	20002252	25448	40	2102142
Caelo	Dexamethasonacetat	20002252	25448SI	34	2102142
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614	60	20140620
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	21614SI	45	20140620
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693	40	20171002*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 409 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 292 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 281 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Dexamethasonacetat	161066	22437	60
Caelo	Dexamethasonacetat	181730	24253	40
Caelo	Dexamethasonacetat	191192	24734	40
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	21815SI†	15
Caelo	Dexamethasonacetat	161066	22437SI	42
Caelo	Dexamethasonacetat	181730	24253SI	20
Caelo	Dexamethasonacetat	191192	24734SI	40
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011	23693SI†	24

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 393 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 402 Spektren von 200 *Apo-Ident*-Kunden aus 104 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 100 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Dexamethasonacetat	18173002	1
apomix	Dexamethasonacetat	1405024-03	1
Bombastus	Dexamethasonacetat	16106616	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093210	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093211	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093215	1
Caelo	Dexamethasonacetat	11093217	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021801	2
Caelo	Dexamethasonacetat	12021803	3
Caelo	Dexamethasonacetat	12021811	1
Caelo	Dexamethasonacetat	12021814	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13100401	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100403	5
Caelo	Dexamethasonacetat	13100404	3
Caelo	Dexamethasonacetat	13100406	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13100407	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13100408	2
Caelo	Dexamethasonacetat	13260701	4
Caelo	Dexamethasonacetat	13260702	1
Caelo	Dexamethasonacetat	13260703	3
Caelo	Dexamethasonacetat	13260705	1
Caelo	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Caelo	Dexamethasonacetat	140502403	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200201	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14200205	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14200207	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14200208	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379601	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379602	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379607	5
Caelo	Dexamethasonacetat	14379608	1
Caelo	Dexamethasonacetat	14379609	3
Caelo	Dexamethasonacetat	14379611	2
Caelo	Dexamethasonacetat	14379615	4
Caelo	Dexamethasonacetat	14379616	5

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dexamethasonacetat	14379617	1
Caelo	Dexamethasonacetat	15243201	4
Caelo	Dexamethasonacetat	15243202	4
Caelo	Dexamethasonacetat	15243203	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106601	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106602	3
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603	6
Caelo	Dexamethasonacetat	16106603/171025DM	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106604	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106607	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106608	5
Caelo	Dexamethasonacetat	16106609	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106610	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106611	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106612	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106613	4
Caelo	Dexamethasonacetat	16106615	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106616	8
Caelo	Dexamethasonacetat	161066165624	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106617	6
Caelo	Dexamethasonacetat	16106619	5
Caelo	Dexamethasonacetat	1610662	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106622	2
Caelo	Dexamethasonacetat	16106623	1
Caelo	Dexamethasonacetat	16106624	2
Caelo	Dexamethasonacetat	1708011-01	1
Caelo	Dexamethasonacetat	18041813	1
Caelo	Dexamethasonacetat	18173001	11
Caelo	Dexamethasonacetat	18173002	12
Caelo	Dexamethasonacetat	18173004	5
Caelo	Dexamethasonacetat	18173007	3
Caelo	Dexamethasonacetat	18173008	5
Caelo	Dexamethasonacetat	18173010	1
Caelo	Dexamethasonacetat	18173011	7
Caelo	Dexamethasonacetat	18173012	11
Caelo	Dexamethasonacetat	18173014	2
Caelo	Dexamethasonacetat	1873011	1
Caelo	Dexamethasonacetat	1911201	1
Caelo	Dexamethasonacetat	19119021	1
Caelo	Dexamethasonacetat	191192001	7
Caelo	Dexamethasonacetat	191192002	2
Caelo	Dexamethasonacetat	191192003	1
Caelo	Dexamethasonacetat	191192004	4
Caelo	Dexamethasonacetat	191192005	3
Caelo	Dexamethasonacetat	19119201	8
Caelo	Dexamethasonacetat	19119202	9
Caelo	Dexamethasonacetat	19119204	4
Caelo	Dexamethasonacetat	191192040	1
Caelo	Dexamethasonacetat	191192201	1
Caelo	Dexamethasonacetat	20002252001	2
Caelo	Dexamethasonacetat	20004529001	1
Caelo	Dexamethasonacetat	20004529002	2
Caelo	Dexamethasonacetat	20004529003	2
Caelo	Dexamethasonacetat	2004529003	1
Caelo	Dexamethasonacetat	22/AKD2	1
Caelo	Dexamethasonacetat	3913Q-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	4113I-01326	1
Caelo	Dexamethasonacetat	5/AD1	1
Caelo	Dexamethasonacetat	50(18173001)	1
Caelo	Dexamethasonacetat	8173004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, A…	Dexamethasonacetat	18173004	1
Caesar & Loretz GmbH, A…	Dexamethasonacetat	18173012	2
Caesar & Loretz GmbH, A…	Dexamethasonacetat	18173008	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Dexamethasonacetat	18173012	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Dexamethasonacetat	18173008	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Dexamethasonacetat	191192002	2
Caesar & Loretz GmbH/No…	Dexamethasonacetat	19119202	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Dexamethasonacetat	19119202	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Dexamethasonacetat	18173011	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	18173002	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	18173007	2
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	18173008	3
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	18173010	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	18173012	6
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	191192001	4
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	191192004	5
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	19119202	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	19119203	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	20004529001	1
Caesar & Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	20004529003	2
Caesar & Loretz Hilden	Dexamethasonacetat	19119202	1
Caesar und Loretz GmbH	Dexamethasonacetat	18173011	1
ERho	Dexamethasonacetat	1405024-02	1
EuRho/Jenne	Dexamethasonacetat	1708011-02	1
EuRho/Noweda	Dexamethasonacetat	1708011-01	2
EuRho	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-01	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-02	5
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1110007-03	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-01	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	140502402	1
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-02	9
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-03	19
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1405024-04	2
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011-01	26
Euro OTC	Dexamethasonacetat	1708011-02	6
europharma	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007	1
Fagron	Dexamethasonacetat	1110007-01	1
Fagron	Dexamethasonacetat	18173002	1
Gehe	Dexamethasonacetat	16106609	1
Gehe	Dexamethasonacetat	16106613	1
Gehe	Dexamethasonacetat	16106619	1
Gehe	Dexamethasonacetat	1708011-01	1
Gehe	Dexamethasonacetat	18173007	1
Gehe	Dexamethasonacetat	18173012	1
gehe	Dexamethasonacetat	19119021	1
Noweda	Dexamethasonacetat	1110007-02	1
Noweda	Dexamethasonacetat	13100406	1
Noweda	Dexamethasonacetat	1708011-02	1
Noweda	Dexamethasonacetat	18173010	1
Phönix	Dexamethasonacetat		1
Phönix	Dexamethasonacetat	16106603	1
Sanacorp	Dexamethasonacetat	14379611	1
Sanacorp	Dexamethasonacetat	16106613	1
Sanacorp	Dexamethasonacetat	1708011-01	1
Sanacorp	Dexamethasonacetat	1708011-02	1
Sanofi Chimie/ Gehe	Dexamethasonacetat	18173004	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 326 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 518 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dexamethasonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	409	0	133 292
Typ B	0	281	0	146 393
Typ C	0	382	20	182 326

Die Substanz/Substanzgruppe *Dexamethasonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5330 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,8648 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	95,0249 % (> 94,2786 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21301	21301	0,00	160,46
21593	21593	0,00	160,65
21614	21301	8,09	162,66
21815	21593	12,71	160,50
23693	23693	0,00	170,20
25448	25448	0,00	205,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22318-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat; Dextromethorphani hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat	4	2	7

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	103,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dextromethorphan…	15D23-B07-308849	22318	60	AR-16-FG-008487-02
Fagron	Dextromethorphan…	15D23-B07-308849	22326	60	20150508
Fagron	Dextromethorphan…	16A22-B03-321371	23103	40	20160205
Fagron	Dextromethorphan…	17B28-B01-341594	23780	40	20170612
Fagron	Dextromethorphan…	19A08-B03-363561	24949	40	20190201

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	16E23-B02-329706	23593	40
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	18B09-B02-350261	24288	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat*.

- 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	Dextromethorphanhydrobromid-…	17B28-B01-345398	1
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	14H27-B04-299502	7
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	16A22-B03-319331	1
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	16A22-B03-321371	5
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	18809-B02-358862	1
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	18B09-B02-350261	1
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	18B09-B02-358862	1
Fagron	Dextromethorphanhydrobromid-…	19A08-B03-363561	1
Phoenix	Dextromethorphanhydrobromid-…	19A08-B03-363562	1

- 182 709 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 613 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	19	0	182 709

Die Substanz/Substanzgruppe *Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22318	22318	0,00	129,91
22326	22318	4,15	129,64
23103	22318	6,69	130,11
23780	22318	11,03	130,37
24949	22318	13,93	132,07

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diclofenac-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20022-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diclofenac-Natrium; Diclofenacum natricum; Natrii diclofenaci

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Diclofenac-Natrium	7	6	141

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Diclofenac-Kalium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Indometacin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	141,49	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	20883	20	20120815
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21467	60	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	21470	60	20130826
Caelo	Diclofenac-Natrium	163492	23037	40	20170112*
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	21330	40	20140401

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016	22694	40	20160808*
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	20886	40	20130515
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	21261	40	20130123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diclofenac-Natrium	21000065	25860	50
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026	23872	40
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1904008	24618	40
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	2009027	25416	40
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-307452	21979	60
Fagron	Diclofenac-Natrium	19L02-F02-367737	25176	40
Caelo	Diclofenac-Natrium	21000065	25860SI	10

- 146 394 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 530 Spektren von 251 *Apo-Ident*-Kunden aus 148 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 140 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
AHD	Diclofenac-Natrium	15D14B04314450	1
Amoli/Phoenix	Diclofenac-Natrium	20J01-F09	1
Amoli/Phoenix	Diclofenac-Natrium	RDS/1807/0134A	1
Amoli	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Bombastus	Diclofenac-Natrium	1711026-01	1
Caeli/Alliance	Diclofenac-Natrium	18202602	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	11091201	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214202	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214205	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214206	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	12214219	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	12L28-B05	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214303	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214304	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214308	4
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214309	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214311	8
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214312	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214316	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214317	5
Caelo	Diclofenac-Natrium	13214318	4
Caelo	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169604	7
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169609	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169613	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169615	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169617	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15169675	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278501	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278502	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278505	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278506	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15278507	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	16/29-B04-334699	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	1607016-03	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	16349207	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	16349208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diclofenac-Natrium	1711026-01	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	1711026-02	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	1711026-03	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-345397	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-352716	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039203	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039208	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18039210	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	182026004	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	18202602	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18202606	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	18202609	3
Caelo	Diclofenac-Natrium	20003803001	1
Caelo	Diclofenac-Natrium	20003803002	2
Caelo	Diclofenac-Natrium	5081501	1
Caesar & Loretz GmbH	Diclofenac-Natrium	182026004	1
Caesar & Loretz GmbH	Diclofenac-Natrium	18202601	1
Caesar & Loretz GmbH	Diclofenac-Natrium	18202602	1
Caesar & Loretz GmbH	Diclofenac-Natrium	18202606	1
Caesar & Loretz GmbH	Diclofenac-Natrium	20003803001	1
Caesar & Loretz GmbH	Diclofenac-Natrium	20003803004	1
Cealo	Diclofenac-Natrium	160701601	1
EuRho /Gumo	Diclofenac-Natrium	1711028-03	1
EuRho/Jenne	Diclofenac-Natrium	1(1711026-03)	1
EuRho/Spangro	Diclofenac-Natrium	1711026-02	2
EuRho	Diclofenac-Natrium	1206026-02	1
EuRho	Diclofenac-Natrium	1503014-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	11091404	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1111040-01	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12060250	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-01	7
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1206026-02	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	12214220	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	13111203	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-01	5
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-02	6
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1403013-03	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-01	12
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1503014-02	6
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	15169606	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-321673	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	16067016-03	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-01	31
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-02	17
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1607016-03	28
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711023-03	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-01	16
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	171102602	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-02	16
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	171102603	3
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-03	38
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1711026-1	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	17111026_01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-350960	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1807016-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1904008	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	190400801	2
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1904008-01	13
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1904008-02	17
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	1904008-1	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	19404008-01	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	2009027-01	8
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	2009027-02	7
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	2091715	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	21031703	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	23051814	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	25041403	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	301180730-21	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	31101802	1
Euro OTC	Diclofenac-Natrium	8051812	1
EURO/all	Diclofenac-Natrium	135796	1
Euro/Anzag	Diclofenac-Natrium	1607016-03	1
EURO/Noweda	Diclofenac-Natrium	140301301	1
Euro/Phönix	Diclofenac-Natrium	1711026	1
Europharm/Otto	Diclofenac-Natrium	135796	1
EurRho/ Anzag	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium		1
Fagron	Diclofenac-Natrium	10031505	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	12L28-B05-289773	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	135796-0002	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	13E03-N02	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14031411	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17B08297032	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	6
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-307452	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-314450	4
Fagron	Diclofenac-Natrium	15D14-B04-315835	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-318519	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-321673	6
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-324025	6
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	4
Fagron	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-327802	5
Fagron	Diclofenac-Natrium	1607016-03	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	16I29-B04	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	16I29-B04-332372	4
Fagron	Diclofenac-Natrium	16l29	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02-B05	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17F02-B05-338797	8
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17j19-B01-342310	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-342310	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-345397	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-350960	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-352716	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	17j19-b01-354796	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17j19-B01-354796	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-354796	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	17J19-B01B350960	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	18H24-B07	2
Fagron	Diclofenac-Natrium	18H24-B07-357416	5
Fagron	Diclofenac-Natrium	18H24-B07-358891	3
Fagron	Diclofenac-Natrium	19L02-F02	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	19L02-F02-367737	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diclofenac-Natrium	19L02-F02-368388	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	19L02-F02-369055	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	19L02-F02-367737	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	20J01-F09-374507	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	314450	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	5041401	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	F02-3677307	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	RDS/1405/0159A	1
Fagron	Diclofenac-Natrium	RDS/1607/334699	1
Fargon GmbH & Co.KG	Diclofenac-Natrium	15K23-B03-325753	1
Fargron	Diclofenac-Natrium	14G17-B08-297032	1
FIEBIG	Diclofenac-Natrium	20003803002	1
Fischar/Phönix	Diclofenac-Natrium	13214311	1
Fragon/Sanacorp	Diclofenac-Natrium	19L02-F02-3699055	1
Gehe	Diclofenac-Natrium	1206026-01	1
Gehe	Diclofenac-Natrium	15278502	1
Gehe	Diclofenac-Natrium	1711026-03	1
GEHE	Diclofenac-Natrium	17J19-B01-342310	1
Gehe	Diclofenac-Natrium	1904008-01	2
Gehe	Diclofenac-Natrium	547718202609	1
Hedinger/Phoenix	Diclofenac-Natrium	15278506	3
Hubei Gedian Humanwell/...	Diclofenac-Natrium	1711026-02	1
JENNE	Diclofenac-Natrium	17J19-B01	1
Kehr	Diclofenac-Natrium	1711026-03	1
L11	Diclofenac-Natrium	15278506	1
L12	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	11G12-N06	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	1403013-01	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	15278504	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	18039202	1
Noweda	Diclofenac-Natrium	18202602	1
Phoenix	Diclofenac-Natrium	15K23-B03	1
Phoenix	Diclofenac-Natrium	1711026-02	1
Phoenix	Diclofenac-Natrium	19L02-F02-368388	1
Phönix	Diclofenac-Natrium	1403013-03	1
Phönix	Diclofenac-Natrium	1711026-03	1
PHÖNIX	Diclofenac-Natrium	17F02-B05	1
Phönix	Diclofenac-Natrium	17F02-B05-338797	1
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	1206026-01	1
SANACORP	Diclofenac-Natrium	18039204	1
SANACORP	Diclofenac-Natrium	18202606	1
Sanacorp	Diclofenac-Natrium	3616Q-02994	1
siehe Protokoll	Diclofenac-Natrium	15169617	1

- 182 198 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 473 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diclofenac-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	280	0	146 394
Typ C	0	527	3	182 198

Die Substanz/Substanzgruppe *Diclofenac-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,4340 % (> 98,8679 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20883	23037	10,93	318,22
20886	23037	23,81	325,84
21261	23037	28,90	317,13
21330	23037	18,05	326,04
21467	23037	16,61	322,92
21470	23037	7,53	329,14
22694	22694	0,00	256,94
23037	23037	0,00	320,96

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diltiazemhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20043-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diltiazemhydrochlorid; Diltiazemi hydrochloridum; Diltiazemum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Diltiazemhydrochlorid	6	4	490

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cocainhydrochlorid	67,73	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diltiazemhydroch…	13346914	21300	40	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch…	13346914	21406	60	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch…	13346914	21407	60	20131028
Caelo	Diltiazemhydroch…	161908	22631	40	20160715*
Caelo	Diltiazemhydroch…	170432	23325	40	20170331*
Fagron	Diltiazemhydroch…	14C12-B04	21270	40	20140417
Fagron	Diltiazemhydroch…	16G20-B03-328133	23015	40	20160829
Fagron	Diltiazemhydroch…	16G20-B03-328133	23016	40	20160829
Fagron	Diltiazemhydroch…	20C12-F03-371907	25365	40	20200713

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173370	23826	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	183011	24389	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841	24505	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	22001215	26115	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	22001215	26115SI	20

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3247 Spektren von 879 *Apo-Ident*-Kunden aus 535 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 490 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
11.08.14 Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	17043210	1
AHD	Diltiazemhydrochlorid	17337017	2
AHD	Diltiazemhydrochlorid	18301108	3
AHD	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345623	2
AHD	Diltiazemhydrochlorid	20000622010	1
ALH	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Alliance Health	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Alliance Healthcare	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133008	1
Alliance	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
allianz	Diltiazemhydrochlorid	15230512	1
Anzag	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414319	2
Anzag	Diltiazemhydrochlorid	17043203	1
apomix	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	1
Bomastus / Alliance Hea…	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
Bombastus	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid		3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10069509	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1020617/16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212404	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	10212413	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1090917/17043203	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1091503	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11091301	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134113	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11134117	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	11L20-N06	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12051802	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133006	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133008	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133009	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133010	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133011	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133014	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133022	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133023	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133028	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12133029	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12176804	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	12177101	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1250417	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13031501	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13102004	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1319604	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196103	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196104	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196105	17
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13196107	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1334609	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346901	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346902	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346903	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346904	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346905	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346908	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346914	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13346915	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1396103	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13G16-No5	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286571	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-289432	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1405904	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059133	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059502	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059503	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059504	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059513	18
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059514	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	140595143	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059515	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14059521	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318402	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318403	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318409	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318410	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318412	18
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318413	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318414	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14318416	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1459513	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14g22b08299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15/246/DI	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212801	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212802	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15212806	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1521806	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230000000000000000	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230501	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230502	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230503	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230504	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230507	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230510	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230512	17
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230513	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230514	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230515	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15230516	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	154114319	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414301	19
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414302	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414303	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414305	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414309	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414310	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414312	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414313	16

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414318	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414319	31
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414320	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15414321	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15435807	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305401	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20B-08-312065	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	160415D	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	161908	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190801	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190805	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190806	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190807	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190810	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190813	16
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190814	11
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190815	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190817	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16190818	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-31667	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14_B11_322642	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322153	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20_B03_325903	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170043217	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170432	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043202	27
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043203	15
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043204	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043205	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043207	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043208	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043210	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043212	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043213	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043215	21
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043216	31
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043217	26
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043218	20
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043219	29
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043223	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043224	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043227	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043228	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17043230	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17053181	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170602DH/16190813	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	170729181	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17331012	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17332021	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173327027	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173337018	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	173337026	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337004	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337005	28
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337007	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337009	47
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1733701	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337010	9
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337011	13
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337012	23
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337014	14
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337016	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337017	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337018	38
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337025	26
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337026	40
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17337027	30
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1733712	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333704	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333705	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334192	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340697	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17h25-b01340699	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	180320DHC/17043218	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18041802	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18061511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18259501	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301108	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301109	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1830111	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301110	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18301111	34
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1831110	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18A29_B01_345623	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345624	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18a29-b01-347886	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352907	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352909	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-352908	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358917	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362596	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-366217	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-366218	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	18h09-b03-366219	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	1904108	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190840108	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841002	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841004	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841005	18
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841006	26
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	190841007	19
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084103	7
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084104	17
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084105	32

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084106	35
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084107	27
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084108	35
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084110	19
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084110P-191028-1	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084110P-200217-2	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084111	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19084115	17
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	19H09-B03-366217	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622003	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622007	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622008	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622009	12
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622010	25
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622011	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622014	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20000622015	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20J01F11374760	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11-374763	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035001	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035002	18
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035003	21
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035004	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035008	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035009	5
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035010	10
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035011	6
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035012	8
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035013	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035016	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035017	4
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035021	3
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2100003509	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2100003510	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035100	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21000035101	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2100035021	2
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	21D26-F02-378333	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	23051818	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2310213562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	23121402	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	24061706	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2504140I	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	261115DHC	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	27101706	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	27101803	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	2818A-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	3313U-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	3442	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	514I-03562	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	6031302	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	7082005	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	8726	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-04511	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-19911	1
Caelo	Diltiazemhydrochlorid	RT297	1
Caeol/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	17337018	1
Caeolo	Diltiazemhydrochlorid	17337005	2
Caesar & Lorenz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17043218	1
Caesar & Lorenz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	190841007	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz / AHD	Diltiazemhydrochlorid	19084107	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Diltiazemhydrochlorid	190841007	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Diltiazemhydrochlorid	19084107	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Diltiazemhydrochlorid	21000035002	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Diltiazemhydrochlorid	19084105	1
Caesar & Loretz GmbH Sa...	Diltiazemhydrochlorid	190841007	2
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Diltiazemhydrochlorid	190841007	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Diltiazemhydrochlorid	19084110	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Diltiazemhydrochlorid	19084107	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Diltiazemhydrochlorid	190841006	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Diltiazemhydrochlorid	21000035002	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Diltiazemhydrochlorid	190841007	2
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Diltiazemhydrochlorid	19084105	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Diltiazemhydrochlorid	19084107	1
Caesar & Loretz GmbH/gehe	Diltiazemhydrochlorid	19084108	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Diltiazemhydrochlorid	20000622010	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Diltiazemhydrochlorid	21000035017	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Diltiazemhydrochlorid	21000035021	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Diltiazemhydrochlorid	19084104	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Diltiazemhydrochlorid	19084105	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Diltiazemhydrochlorid	19084115	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Diltiazemhydrochlorid	21000035012	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Diltiazemhydrochlorid	19084108	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Diltiazemhydrochlorid	21000035003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	190841007	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	19084105	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	19084111	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	19084115	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	20000622010	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	21000035003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Diltiazemhydrochlorid	21000035011	1
Caesar & Loretz GmbH/Sp...	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337014	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337018	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337025	7
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	17337027	4
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	18301109	3
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	18301110	3
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	18301111	7
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	190841002	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	190841005	3
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	190841006	4
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	190841007	3
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084103	3
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084104	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084105	7
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084106	9
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084107	6
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084108	10
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084110	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084111	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084115	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622003	4
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622007	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622008	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622009	4
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622010	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622011	3
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622015	4
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	2000622003	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035001	5
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035003	5
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035004	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035009	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035010	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035011	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035012	4
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035013	2
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035016	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035017	4
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	21000035021	1
Caesar & Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	F03-3719008	2
Caesar & Loretz/Geilenk…	Diltiazemhydrochlorid	190841006	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Diltiazemhydrochlorid	20000622011	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Diltiazemhydrochlorid	21000035010	1
Caesar & Loretz/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	19084108	1
Caesar & Loretz/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	21000035003	1
Caesar & Loretz	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Caesar & Loretz	Diltiazemhydrochlorid	17043202	1
Caesar & Loretz	Diltiazemhydrochlorid	17043216	1
Caesar & Loretz	Diltiazemhydrochlorid	17337012	1
CAESAR & LORETZ	Diltiazemhydrochlorid	19084105	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Caesar&Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	20000622011	1
Caeser und Loretz GmbH	Diltiazemhydrochlorid	19084108	1
Caleo/ Noweda	Diltiazemhydrochlorid	17337009	2
Caleo/ Noweda	Diltiazemhydrochlorid	17337027	2
Caleo/gehe	Diltiazemhydrochlorid	18301111	1
Caleo	Diltiazemhydrochlorid	17043202	1
Cealo/Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Chiesi/Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230502	1
Divis Laboratories Ltd…	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11_374760	1
Divis's Laboratoris Ltd…	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0560718	2
EuRho/Phönix	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17043216	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17043228	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Euro OTC	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Europharm / Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	1
Fagon/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-354798	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid		2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10808-N01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	10D28-N23	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11-01-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11C14-N18	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11E18-N04	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11I01-N08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	11J28-N05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12/12-NO2	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12d05-n07	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N07	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12D05-N070	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N100102/574	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12K07-N02	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	12l12-N02	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	135968-0009	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13a02-n05	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02N05	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13A02-N05	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13C14-B11-322642	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	10
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	23
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24B04286569	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286569	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286570	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	13J24-B04-286571	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12_B04_292757	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12_B04-294133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12B04	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04_294133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	23
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292759	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292759	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04294133	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294133	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-294134	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294134	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-294135	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22B08	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14g22-b08-299781	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08299781	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299782	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299783	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15414313	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12/B01305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-b01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01_305399	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305299	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305399	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305399	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	25
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15b12-b01-305400	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12B01305400	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305400	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305401	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B02-310792	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-310792	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-312065	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15g20-b08-314375	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-314375	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A14-B11-322153	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316667	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-316667	13
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18B07316668	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16a18-b07-318732	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07318732	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318732	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-318733	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07-319570	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-211642	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11320568	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320568	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-320849	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11320849	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16c14-b11-322152	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14B11322152	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322152	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322153	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-322642	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16g20-b03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20B03325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20B03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	21
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	10
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328253	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16GH20-B03-325903	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01_330396	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330395	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19B01330396	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330396	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17043203	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17043215	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333704	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D-11-B11-333704	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-333705	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334192	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	19
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17d11-b11-336727	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11B11336727	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-336727	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340697	18
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340698	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-340699	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17h25-b01-341596	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01341596	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341596	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341597	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25B01-341598	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-341598	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343272	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-B01-343273	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	17H25-Bo1-340697	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18301110	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29_B01_348861	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-01-347886	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01	14
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A-29-B01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-32907	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18a29b01345623	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345623	17
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18a29-b01-345624	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345624	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345625	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-346694	10
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-346695	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29B01347886	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-347886	22
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-347887	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18a29-b01-348861	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29B01348861	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	28
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29B01350964	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-350964	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29B01-352722	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352722	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A-29-B01-352722	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352723	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352907	15
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352909	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-358861	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A29-Bo1-345623	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18A-B01	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H03-B03-358920	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09_B03_354798	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09_B03_358918	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09_B03_362595	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03	25
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03_354798	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03_366219	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-0008	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-352908	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-354798	19
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-357183	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03357184	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-357184	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-b03-358917	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03358917	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358917	28
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H-09-B03-358917	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18h09b03358918	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358918	20
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03358919	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358919	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03358920	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358920	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-3589818	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-3625905	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-3625909	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18h09-b03-362595	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362595	26
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03-362596	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362596	19
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362596/AZ-0560718	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18h09-b03-362599	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03362599	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362599	11
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362600	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09B03366217	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-366217	37
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-366218	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18-H09B03366218	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-366219	8
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-58918	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-654798	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-BO3-354798	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-BO3-362596	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H09-BO3-366218	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H19-B03-358918	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18H-B03	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	18HO9-B03-366219	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	190312702	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	190841308	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	19H09-B03-357184	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12F03	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03	9
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03_371907	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20c12-f03-371907	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12F03371907	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03-371907	26
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03-371908	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12F03373389	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03-373389	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20c12-f03-374171	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20c12-F03-374171	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12F03374171	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03-374171	7
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20C12-FO3-371907	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20j01-f11-374760	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11-374760	16
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11-3747600	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01F11374761	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11-374761	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11374763	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11-374763	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11-374764	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	21D26-F02	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	21D26-F02-378333	6
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	21D26-F03-378339	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	21F11-B03	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	21F11-B03-213610	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	21F11-B03-213611	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	22082014A	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	2798	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	362596	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	3713M-03562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	371907	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	612213562	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	9J14-N17	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AT-0810520	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0100716	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0150120	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-04600321	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0560718	12
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0631216	10
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0641216	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	az-0810520	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0810520	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	AZ-C150120	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	B03-3625909	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	B03-3662107	3
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	Bo3-3626000	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-01314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-0314	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-10515	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-13114	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-20215	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-21816	4
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	F03-3719007	5
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	F03-3719008	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	F03-3741701	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	F03-374171	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	F11-3747600	2
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	P-07041629/305400	1
Fagron	Diltiazemhydrochlorid	P-09101821/348861	1
Fargon/AHD	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352907	1
Fargon/Kehr	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Fargon/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03	1
Fargon	Diltiazemhydrochlorid	16C14-B11-320849	1
Fargon	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	1
Fargon	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352907	1
Fargon	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362595	1
Fargon	Diltiazemhydrochlorid	B03-3625905	1
Fgron / Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17H25B01341596	1
Fiebig ek:12.27 01.08.12	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	15230514	5
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
Fiebig	Diltiazemhydrochlorid	17043227	1
Fragon/ Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18h09b03366217	1
Fragon/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330396	1
Fragon/Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358918	1
Gehe amax	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-354798	1
Gehe amax	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-366218	1
Gehe amax	Diltiazemhydrochlorid	190841005	2
Gehe amax	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133009	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	13346915	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	14C12-B04-292757	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	15B12-B01-305399	2
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	16190813	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17043202	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17043218	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	17337025	2
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17337027	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18301111	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-352907	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358917	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358918	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362599	1
GEHE	Diltiazemhydrochlorid	19084110	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	20C12-F03-371907	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11-374760	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	21D26-F02-378333	1
Gehe	Diltiazemhydrochlorid	21F11-B03-213610	1
Hedinger GmbH	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03	1
Jenne	Diltiazemhydrochlorid	15414313	1
Kehr	Diltiazemhydrochlorid	17043228	1
Klenk	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-347886	1
Klosterring	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Kuerzel	Diltiazemhydrochlorid	13G16-N05	1
M/s.Piramal Enterprises...	Diltiazemhydrochlorid	190841005	1
M/s.Piramal Enterprises...	Diltiazemhydrochlorid	19084108	1
M/s/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-03519	4
Nachprüfung	Diltiazemhydrochlorid		1
Noveda	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	1
Noweda 17.09.2019	Diltiazemhydrochlorid	19084105	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133022	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12133029	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	12176801	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	13346901	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	14318409	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	15414319	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	16190812	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	16L19-B01-330365	2
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	17334012	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	17337026	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	17D11-B11-334837	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362595	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	19084104	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	20000622011	1
Noweda	Diltiazemhydrochlorid	21000035017	1
p&m cosmetics/gehe	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Phoenix 14.03.2019 15,21EUR	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-345623	1
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	11/01-N08	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346902	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	13346914	1
phoenix	Diltiazemhydrochlorid	14318412	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	17337018	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	18h09-b03	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-357183	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	20000622014	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	200101601	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	20J01-F11	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	20j01-f11-374763	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	21000035001	2
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	21000035013	3
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	2100035004	1
Phoenix	Diltiazemhydrochlorid	B03-3625906	1
Phönix Gotha	Diltiazemhydrochlorid	15230503	1
Phönix, Caesar&Loretz G...	Diltiazemhydrochlorid	19084115	1
Phönix/Fagon	Diltiazemhydrochlorid	16A18-B07_318732	1
Phönix/Fargon	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-358917	1
Phönix/Fargon	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0560718	1
Phönix/Fargon	Diltiazemhydrochlorid	F03-3719007	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13196106	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	13F13-N05	1
phönix	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15212801	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15414302	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	15G20-B08-310792	1
phönix	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-328133	1
PHÖNIX	Diltiazemhydrochlorid	17043215	2
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	17043219	1
PHÖNIX	Diltiazemhydrochlorid	17337004	2
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	17d11-b11-334837	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-348861	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	18h09-b03-358917	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03358917	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-362595	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03-366217	2
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	19084108	1
PHÖNIX	Diltiazemhydrochlorid	19084108	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	20000622015	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	AZ-0560718	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	b03-3625906	1
Phönix	Diltiazemhydrochlorid	f11-3747600	1
Piramal Healthcare Ltd....	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	1
Piramal/Noweda	Diltiazemhydrochlorid	DIL/M-02820	4
Piramaral Healthcare LTD.	Diltiazemhydrochlorid	12F19-N10	1
Röntgen	Diltiazemhydrochlorid	18A29-B01-350964	1
Sanacop	Diltiazemhydrochlorid	14059523	1
Sanacorp /Fargron	Diltiazemhydrochlorid	16G20-B03-325903	1
Sanacorp WE 17.02.17 E...	Diltiazemhydrochlorid	16190806	1
Sanacorp, 18.02.17, 16,...	Diltiazemhydrochlorid	16190807	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134115	4
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11134121	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	11J28-04511	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12/12-N02	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12133010	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	12I12-N02	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	13j24-b04-286569	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	14c12-b04-292757	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17043217	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17337005	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17337009	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	17337026	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	18301111	2
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	18H09-B03	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	190841006	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	19084104	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	19084106	1
Sanacorp	Diltiazemhydrochlorid	19084107	1
sittig	Diltiazemhydrochlorid	14G22-B08-299781	1
VDL;18.02.15;15,95EUR	Diltiazemhydrochlorid	14059514	1
Wepa / Wepa	Diltiazemhydrochlorid	17043218	1

- 179 481 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 089 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diltiazemhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	3118	129	179 481

Die Substanz/Substanzgruppe *Diltiazemhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,0271 % (> 95,9347 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21270	22631	27,37	85,07
21300	22631	12,48	85,43
21406	22631	11,83	85,54
21407	22631	13,02	93,87
22631	22631	0,00	97,52
23015	22631	22,50	91,22
23016	22631	25,91	93,43
23325	23325	0,00	92,86
25365	22631	17,18	99,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dimethylfumarat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21558-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dimethylfumarat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dimethylfumarat	2	1	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ethylacetat	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Thalidomid	134,94	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Dimethylfumarat	13269801	21558	60	1506634
Euro OTC	Dimethylfumarat	1410013-01	21833	60	20141125

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 581 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Dimethylfumarat	1601013-01	23907	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dimethylfumarat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	133 581
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Dimethylfumarat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21558	21558	0,00	312,36
21833	21558	15,42	300,35

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diphenhydraminhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20186-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diphenhydraminhydrochlorid; Diphenhydramini hydrochloridum; Diphenhydraminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Diphenhydraminhydrochlorid	6	3	57

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bromhexinhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Doxylaminhydrogensuccinat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Doxepinhydrochlorid	78,13	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Diphenhydraminhy…	12329816	21304	40	20121119

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Diphenhydraminhy…	12329816	21464	60	20121119
Caelo	Diphenhydraminhy…	16004901	23235	40	20160122
Caelo	Diphenhydraminhy…	180082	24755	40	20180126*
Fagron	Diphenhydraminhy…	16C25-B03-331026	23262	40	AR-17-FG-015432-02
Fagron	Diphenhydraminhy…	18K28-B02-358954	24702	40	20181219
Fagron	Diphenhydraminhy…	20G03-F08-374141	25746	50	20200928

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid-*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 391 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid-*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	23206	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	172276	23803	40
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	183010	24390	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 171 Spektren von 85 *Apo-Ident*-Kunden aus 59 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid*.
- 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
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid		1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	10122030	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007702	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007713	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007715	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12007721	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	12329815	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13100462	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331810	2
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13331813	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	13343104	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072602	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072603	5
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072608	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072609	6
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072614	12
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15072630	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220403	8
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220404	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	15220405	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004905	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004908	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	16004910	7
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008201	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008202	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008205	5
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18008208	9
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18108407	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1814A-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18168403	3
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	18168407	11
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	1912I-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2000239001	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	20002393001	4
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	20071502	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2041403	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	21000108002	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2215I-01339	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	25071306	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2517M-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	2818A-01339	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	3071715	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	31031508	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	5121204	1
Caelo	Diphenhydraminhydrochlorid	8072001	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Diphenhydraminhydrochlorid	18168407	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Diphenhydraminhydrochlorid	18168407	1
Caesar & Loretz GmbH	Diphenhydraminhydrochlorid	18008208	1
Caesar & Loretz GmbH	Diphenhydraminhydrochlorid	18168407	8
Caesar & Loretz Hilden	Diphenhydraminhydrochlorid	16004905	1
Caesar & Loretz Hilden	Diphenhydraminhydrochlorid	18008205	1
Caesar & Loretz Hilden	Diphenhydraminhydrochlorid	18168403	1
Caesar & Loretz Hilden	Diphenhydraminhydrochlorid	18168407	2
Caesar & Loretz Hilden	Diphenhydraminhydrochlorid	20002393001	2
Caesar/Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007714	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12F28-N01	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	12J04-N02	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	13A14-B40-293346	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	15072614	1
Fagron	Diphenhydraminhydrochlorid	16C25-B03-331026	1
Finze	Diphenhydraminhydrochlorid	9F05-N04	2
Gatt-Koller	Diphenhydraminhydrochlorid	606030315	1
Gehe	Diphenhydraminhydrochlorid	12329815	1
Jenne	Diphenhydraminhydrochlorid	18008208	1
L30	Diphenhydraminhydrochlorid	18008201	1
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	12007716	1
Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	15220402	1
PHOENIX 29.01.2013	Diphenhydraminhydrochlorid	120208	1
Phönix WE: 07.01.14 EK…	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Recordati/Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	17100490	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	12329805	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	15072608	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	15072617	1
Sanacorp	Diphenhydraminhydrochlorid	16004908	1
Supriya/Noweda	Diphenhydraminhydrochlorid	20002393004	1

- 182 557 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 563 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenhydraminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	133 391
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	159	12	182 557

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenhydraminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	92,9825 % (> 91,2281 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21304	23262	18,97	101,61
21464	23262	16,34	101,42
23235	23262	18,01	101,17
23262	23262	0,00	108,45
24702	23262	8,82	106,45
24755	24755	0,00	100,75
25746	23262	9,89	101,55

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10003690-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat; Diphenylcyclopropenon; Diphenylcyclopropenonum; Natrii benzoas; Natrii benzoicum; Natriumbenzoat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat	17	15	172

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcromoglicat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcyclamat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumsalicylat, gepulvert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumtetraborat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Thiomersal	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Chinolingelb	86,89	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Diphenylcyclopro…	12L17-N07	20934	40	1407599
Fagron	Diphenylcyclopro…	13I26-N12	21342	40	1504598
Fagron	Diphenylcyclopro…	16F02-B10-329708	23070	40	1902476
Fagron	Diphenylcyclopro…	16F02-B10-326265	23071	40	20160822
Fagron	Diphenylcyclopro…	20I09-F02-374243	25585	40	20201016
Fagron	Diphenylcyclopro…	20J27-F06-374823	25741	50	20201109
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	20752	40	20110923
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	21607	60	20130624
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	21713	60	20141021
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019	21825	60	20150623*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044	22236	60	20151109*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020	22363	60	20160225*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037	22867	40	20161202*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045	22997	40	20170207*
Euro OTC	Natriumbenzoat	1711019	23900	40	20171205*
Euro OTC	Natriumbenzoat	2001018	25081	40	20200205*
Euro OTC	Natriumbenzoat	2009005	25379	40	20201001*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 790 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.

- 132 911 Spektren aus insgesamt 2452 Chargen von 456 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 705 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat*.

- 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Diphenylcyclopropenon	15J12-B01-316620	22362	60
Fagron	Diphenylcyclopropenon	18I03-B04-356833	24582	40
Fagron	Diphenylcyclopropenon	19K26-F01-367396	25189	40
Caelo	Natriumbenzoat	161371	22474	60
Caelo	Natriumbenzoat	170558	23283	40
Caelo	Natriumbenzoat	173530	23784	40
Caelo	Natriumbenzoat	190541	24544	40
Caelo	Natriumbenzoat	21001722	25805	50
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005	22670	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1707024	23613	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1803034	24068	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1809005	24301	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	1901043	24481	40
Euro OTC	Natriumbenzoat	2109016	25893	50
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-308570	22895	40
Fagron	Diphenylcyclopropenon	13I26-N12	21539	35
Euro OTC	Natriumbenzoat	2109016	25893SI	10

- 145 969 Spektren aus insgesamt 2905 Chargen von 778 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 694 Spektren von 424 *Apo-Ident*-Kunden aus 178 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 172 Chargen, 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	Natriumbenzoat	1711019-01	3
AHD	Natriumbenzoat	17137606	1
AHD	Natriumbenzoat	192296011	1
Alliance Healthcare	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Alliance/EurRho	Natriumbenzoat	2009005-01	1
Anzag	Natriumbenzoat	20003762002	1
Anzag	Natriumbenzoat	20003762010	3
Anzag	Natriumbenzoat	21001722009	2
Bombastus	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Bombastus	Natriumbenzoat	17055805	1
Bombastus	Natriumbenzoat	17353011	1
Caelo	Natriumbenzoat	10003762015	1
Caelo	Natriumbenzoat	10544104	1
Caelo	Natriumbenzoat	11267016	1
Caelo	Natriumbenzoat	11346109	3
Caelo	Natriumbenzoat	1209018-0	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158401	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158418	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158419	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	12158424	1
Caelo	Natriumbenzoat	12158439	4
Caelo	Natriumbenzoat	12J23-N05	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178603	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178605	3
Caelo	Natriumbenzoat	13178613	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178619	2
Caelo	Natriumbenzoat	13178627	1
Caelo	Natriumbenzoat	13178635	5
Caelo	Natriumbenzoat	13178647	2
Caelo	Natriumbenzoat	13H01-N02	1
Caelo	Natriumbenzoat	14166714	1
Caelo	Natriumbenzoat	14328702	1
Caelo	Natriumbenzoat	1503022-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	15044102	6
Caelo	Natriumbenzoat	15044104	9
Caelo	Natriumbenzoat	1506019-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	151208NB	1
Caelo	Natriumbenzoat	15135001	7
Caelo	Natriumbenzoat	15363401	11
Caelo	Natriumbenzoat	15363409	3
Caelo	Natriumbenzoat	15363413	2
Caelo	Natriumbenzoat	15363414	1
Caelo	Natriumbenzoat	15363424	11
Caelo	Natriumbenzoat	1610037-01	1
Caelo	Natriumbenzoat	161371	1
Caelo	Natriumbenzoat	16137103	12
Caelo	Natriumbenzoat	16137104	2
Caelo	Natriumbenzoat	16137112	6
Caelo	Natriumbenzoat	16137118	9
Caelo	Natriumbenzoat	17055801	5
Caelo	Natriumbenzoat	17055805	6
Caelo	Natriumbenzoat	17055806	1
Caelo	Natriumbenzoat	17061306	1
Caelo	Natriumbenzoat	17137603	1
Caelo	Natriumbenzoat	17137604	3
Caelo	Natriumbenzoat	17137606	18
Caelo	Natriumbenzoat	17137607	1
Caelo	Natriumbenzoat	17137609	1
Caelo	Natriumbenzoat	1735011	2
Caelo	Natriumbenzoat	17353001	20
Caelo	Natriumbenzoat	17353002	1
Caelo	Natriumbenzoat	17353006	2
Caelo	Natriumbenzoat	17353011	11
Caelo	Natriumbenzoat	18055805	1
Caelo	Natriumbenzoat	18161201	15
Caelo	Natriumbenzoat	18161202	1
Caelo	Natriumbenzoat	18161209	1
Caelo	Natriumbenzoat	18161211	18
Caelo	Natriumbenzoat	18161214	1
Caelo	Natriumbenzoat	1827	1
Caelo	Natriumbenzoat	1901043-02	1
Caelo	Natriumbenzoat	19054104	9
Caelo	Natriumbenzoat	19054105	4
Caelo	Natriumbenzoat	19054106	1
Caelo	Natriumbenzoat	19054114	17
Caelo	Natriumbenzoat	19091801	1
Caelo	Natriumbenzoat	191031709	1
Caelo	Natriumbenzoat	192296003	24
Caelo	Natriumbenzoat	192296004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumbenzoat	192296011	8
Caelo	Natriumbenzoat	192296015	8
Caelo	Natriumbenzoat	192296016	4
Caelo	Natriumbenzoat	20001291001	2
Caelo	Natriumbenzoat	20001291005	4
Caelo	Natriumbenzoat	2000376009	1
Caelo	Natriumbenzoat	20003762003	7
Caelo	Natriumbenzoat	20003762007	5
Caelo	Natriumbenzoat	20003762009	12
Caelo	Natriumbenzoat	20003762010	1
Caelo	Natriumbenzoat	20003762013	1
Caelo	Natriumbenzoat	20003762015	3
Caelo	Natriumbenzoat	20003792010	1
Caelo	Natriumbenzoat	2001291001	1
Caelo	Natriumbenzoat	210014722004	1
Caelo	Natriumbenzoat	21001722003	4
Caelo	Natriumbenzoat	21001722006	2
Caelo	Natriumbenzoat	21001722008	2
Caelo	Natriumbenzoat	2100172203	1
Caelo	Natriumbenzoat	2100172206	1
Caelo	Natriumbenzoat	2215Q-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	24021501	1
Caelo	Natriumbenzoat	3037647	1
Caelo	Natriumbenzoat	3918M-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	4315A-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	5117A-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	5211I-01891	1
Caelo	Natriumbenzoat	91443209	2
Caelo	Natriumbenzoat	NB20180313	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumbenzoat	19054114	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Natriumbenzoat	19054114	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Natriumbenzoat	192296011	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Natriumbenzoat	20003762013	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Natriumbenzoat	192296003	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Natriumbenzoat	20003762009	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Natriumbenzoat	192296003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Natriumbenzoat	192296015	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Natriumbenzoat	20003762002	2
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Natriumbenzoat	19054114	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Natriumbenzoat	20003762009	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Natriumbenzoat	20003762013	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	18161201	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	18161211	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	19054104	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	19054114	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	192296003	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	192296011	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	20001291005	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	20003762003	5
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	20003762007	5
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	20003762009	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	20003762013	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	21001722003	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	21001722004	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	21001722006	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumbenzoat	21001722008	1
Caesar & Loretz Hilden	Natriumbenzoat	18161201	1
Caesar&Lorenz	Natriumbenzoat	20003762015	1
calo	Natriumbenzoat	17055805	1
Chiesi/Krieger	Natriumbenzoat	17353011	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho / Phoenix	Natriumbenzoat	2001018-01	1
EuRho Anzag	Natriumbenzoat	1304024-01	1
EuRho/Sanacorp	Natriumbenzoat	190104302	1
EuRho	Natriumbenzoat	1112006-01	1
EuRho	Natriumbenzoat	2009005-01	1
Euro OCT / Noweda	Natriumbenzoat	1510044-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1007019-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1112006-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-01	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1209018-18	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	130402401	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1304024-01	6
Euro OTC	Natriumbenzoat	1307013-01	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1309027-01	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	14040-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1404011-01	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1409040-01	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	15060119-01	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1506019-01	7
Euro OTC	Natriumbenzoat	151004401	4
Euro OTC	Natriumbenzoat	1510044-01	15
Euro OTC	Natriumbenzoat	15363424	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1602020-01	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1607005-01	5
Euro OTC	Natriumbenzoat	161003701	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1610037-01	3
Euro OTC	Natriumbenzoat	16137112	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1701045-01	5
Euro OTC	Natriumbenzoat	170702401	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1707024-01	3
Euro OTC	Natriumbenzoat	171101901	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1711019-01	3
Euro OTC	Diphenylcyclopropenon	17B-13B02-334769	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1803034-01	3
Euro OTC	Natriumbenzoat	1809005	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	180900501	2
Euro OTC	Natriumbenzoat	1809005-01	20
Euro OTC	Natriumbenzoat	1901043	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	190104301	1
Euro OTC	Natriumbenzoat	1901043-01	8
Euro OTC	Natriumbenzoat	1901043-02	9
Euro OTC	Natriumbenzoat	2001018-01	7
Euro OTC	Natriumbenzoat	2009005-01	8
Euro OTC	Natriumbenzoat	2604040V-05	1
Euro Rho	Natriumbenzoat	1803034-01	1
Euro/ Phönix	Natriumbenzoat	1404011-01	1
EuroTOC / Noweda	Natriumbenzoat	130902701	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	1(17B13-B02-34977)	1
Fagron	Natriumbenzoat	12C05-N04	1
Fagron	Natriumbenzoat	12D02-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	12G04-N04	1
Fagron	Natriumbenzoat	12H08-N06	1
Fagron	Natriumbenzoat	12J23-N05	3
Fagron	Natriumbenzoat	13/27b03288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27B03288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27-B03-288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13/27-B03-288806	2
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	4
Fagron	Natriumbenzoat	13C14-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumbenzoat	13H01-N02	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03288805	1
Fagron	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	3
Fagron	Natriumbenzoat	13127-B03-288806	1
Fagron	Natriumbenzoat	1412	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12-B07	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12B07296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12-B07-306570	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12Bo7296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	14E12BO7296717	1
Fagron	Natriumbenzoat	1510044-01	2
Fagron	Natriumbenzoat	15363403	1
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07	1
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-306571	2
Fagron	Natriumbenzoat	15B16-B07-308570	1
Fagron	Natriumbenzoat	1602020-01	1
Fagron	Natriumbenzoat	16B23-B06-322528	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02B10324263	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-327812	3
Fagron	Diphenylcyclopropenon	18I03B04	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	18I-03-B04	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	18I03-B04_356833	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	19K26-F01-367396	1
Fagron	Natriumbenzoat	2401140l	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	35-16-I-95P3117	1
Fagron	Diphenylcyclopropenon	35-17-II-57P3503	1
Fagron	Natriumbenzoat	test	1
Fiebig 27.06.13 EK3,34	Natriumbenzoat	1304024-01	1
Fiebig	Diphenylcyclopropenon	17B13-B02-334769	1
Frago/Noweda	Diphenylcyclopropenon	16F02-B10-324263	2
Gehe	Natriumbenzoat	1404011-01	1
Gehe	Natriumbenzoat	15044102	1
Gehe	Natriumbenzoat	1610037-01	1
Gehe	Natriumbenzoat	1707024-01	2
GEHE	Natriumbenzoat	17137606	1
Gehe	Natriumbenzoat	17317606	1
GEHE	Natriumbenzoat	17353006	2
Gehe	Natriumbenzoat	18161211	7
Gehe	Natriumbenzoat	21001722006	1
Hedinger/Phönix	Natriumbenzoat	15363413	1
Hedinger	Natriumbenzoat	13I27-B03	1
Jenne	Natriumbenzoat	20003762007	1
Kehr	Natriumbenzoat	1701045-01	1
Nachtestung	Natriumbenzoat	300/18	1
Nokun	Natriumbenzoat	17137606	2
Noweda	Natriumbenzoat	1209018-01	1
Noweda	Natriumbenzoat	16137103	1
Noweda	Natriumbenzoat	16137112	1
Noweda	Natriumbenzoat	1711019-01	1
Noweda	Natriumbenzoat	18161201	1
Noweda	Natriumbenzoat	189005-01	1
Noweda	Natriumbenzoat	1901043-02	2
Pala	Natriumbenzoat	192296003	1
Phoenix goettin	Natriumbenzoat	13I27-B03-288806	1
Phönix Gotha	Natriumbenzoat	18161211	2
Phönix Gotha	Natriumbenzoat	19054114	1
Phönix	Natriumbenzoat	1510044/01	1
Phönix	Natriumbenzoat	17137606	1
Phönix	Natriumbenzoat	18161201	1
Phönix	Natriumbenzoat	192296004	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Natriumbenzoat	20001291001	3
sana	Natriumbenzoat	13178635	1
Sanacorp	Natriumbenzoat	192296015	1
Sanacorp	Natriumbenzoat	20001291005	1
Unisan	Natriumbenzoat	1404011-01	1

- 182 034 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 444 Chargen von 711 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	790	0	132 911
Typ B	0	705	0	145 969
Typ C	0	690	4	182 034

Die Substanz/Substanzgruppe *Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2405 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1489 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,4236 % (> 98,9914 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20752	22236	20,47	159,26
20934	20934	0,00	175,21
21342	21342	0,00	275,09
21607	22363	13,68	155,69
21713	22236	14,75	160,63
21825	21825	0,00	181,99
22236	22236	0,00	170,23
22363	22363	0,00	150,50
22867	22867	0,00	151,68
22997	22997	0,00	151,67
23070	23070	0,00	167,77
23071	21342	65,96	276,96
23900	23900	0,00	146,79
25081	25081	0,00	149,35
25379	25379	0,00	204,14
25585	20934	36,35	178,07
25741	20934	12,72	172,42

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dithranol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20032-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dithranol; Dithranolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dithranol	10	3	106

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	112,02	–
⋮	⋮	⋮
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	10,74
Dequaliniumchlorid	>50	35,64
Benzoesäure	>50	41,20
Acetylsalicylsäure	>50	52,39
Eosin gelblich	>50	149,27
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	212,57
Levothyroxin-Natrium	>50	496,03
Tannin	>50	647,99

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dithranol	18115302	24169	40	1811302
Caelo	Dithranol	18190604	24429	40	1904372
Caelo	Dithranol	190868	24501	40	20190426*
Caelo	Dithranol	190550	24503	40	20190426*
Caelo	Dithranol	20002967002	25429	30	2102141
Caelo	Dithranol	20002967	25646	40	20201021*
Euro OTC	Dithranol	1702022-01	24153	40	1809448
Euro OTC	Dithranol	2201006	25960	40	20220209*
Fagron	Dithranol	18B23-B05-348137	24172	40	20180430
Fagron	Dithranol	20K20-B04-203566	25502	40	20201127

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 311 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.

- 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
Audor Pharma	Dithranol	APOP_DNL/11/17/001D	24173	40
Euro OTC	Dithranol	2001025	25101	40
Euro OTC	Dithranol	2004028	25472	40
Euro OTC	Dithranol	2201006	25960SI†	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

†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.

- 327 Spektren von 237 *Apo-Ident*-Kunden aus 118 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dithranol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 105 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Dithranol	1702022-04	1
Anzag	Dithranol		2
Anzag	Dithranol	120302502	1
Audor Pharma	Dithranol		14
Audor Pharma	Dithranol	28(APOP-DNL/11/17/0	1
Audor Pharma	Dithranol	AOOP-DNL/11/17002S	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/351/2010D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011	2
Audor Pharma	Dithranol	APDT/365/2011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/375/2012D	8
Audor Pharma	Dithranol	APDT/450/2016D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT/471/2017D	4
Audor Pharma	Dithranol	APDT3752012D	1
Audor Pharma	Dithranol	APDT3902013D	1
Audor Pharma	Dithranol	APO-DNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/0002	1
Audor Pharma	Dithranol	ApOPDNL/11/17/001	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001	2
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001-1	3
Audor Pharma	Dithranol	APOPDNL/11/17/001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001D	4
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001-D	4
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/002	4
Audor Pharma	Dithranol	apop-dnl/11/17/002d	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17/002D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17001-1	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL/11/17001-1D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOP-DNL11170011D	1
Audor Pharma	Dithranol	APOPDNL1117002D	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/351/2010D	1
Audor Pharma	Dithranol	DT/375/2012D	2
Audor Pharma	Dithranol	OP-DNL/11/17/0001	1
Audor Pharma	Dithranol	OP-DNL/11/17/001	1
Audor Pharma	Dithranol	OP-DNL/11/17/001-1D	1
Caelo	Dithranol		2
Caelo	Dithranol	11064501	1
Caelo	Dithranol	12014502	1
Caelo	Dithranol	12014504	2
Caelo	Dithranol	1203025-02	1
Caelo	Dithranol	1212I-01274	1
Caelo	Dithranol	12236809	1
Caelo	Dithranol	12236811	4
Caelo	Dithranol	12375302	4
Caelo	Dithranol	12375305	1
Caelo	Dithranol	12375403	1
Caelo	Dithranol	12375601	1
Caelo	Dithranol	13120502	1
Caelo	Dithranol	13120503	1
Caelo	Dithranol	13120504	1
Caelo	Dithranol	13120702	1
Caelo	Dithranol	14101715	1
Caelo	Dithranol	1702022-01	1
Caelo	Dithranol	18055001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Dithranol	18115302	3
Caelo	Dithranol	18115306	3
Caelo	Dithranol	18115308	2
Caelo	Dithranol	18B23-B05-348137	1
Caelo	Dithranol	19055001	6
Caelo	Dithranol	19086804	3
Caelo	Dithranol	19204604	3
Caelo	Dithranol	19204605	5
Caelo	Dithranol	192939004	10
Caelo	Dithranol	192939005	1
Caelo	Dithranol	200000243003	1
Caelo	Dithranol	20000243003	9
Caelo	Dithranol	200004097004	1
Caelo	Dithranol	20001097004	1
Caelo	Dithranol	20002967002	1
Caelo	Dithranol	20004097001	3
Caelo	Dithranol	20004097004	3
Caelo	Dithranol	210000824001	1
Caelo	Dithranol	21000824001	5
Caelo	Dithranol	21000824002	1
Caelo	Dithranol	21000824004	6
Caelo	Dithranol	27111206	1
Caelo	Dithranol	7/2020	1
Caelo	Dithranol	APDT/3652011D	1
Caelo	Dithranol	APDT/375/2012D	3
Caelo	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001-1	1
Caelo	Dithranol	B04-2035606	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dithranol	192939004	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Dithranol	192939004	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Dithranol	20000243002	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Dithranol	21000824001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Dithranol	21000824004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Dithranol	20004097001	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Dithranol	20000243004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Dithranol	20004097001	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	1702022-04	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	19055001	2
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	19086804	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	192939005	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	20000243003	3
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	20000243004	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	20002967002	1
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	20004097001	5
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	20004097004	2
Caesar & Loretz GmbH	Dithranol	21000824001	3
Ceasar & Loretz GmbH / ...	Dithranol	19204605	1
EuRho / Noweda	Dithranol	2004028-01	1
EuRho/Phoenix	Dithranol	2001025-01	2
EuRho/Sanacorp	Dithranol	2004028	1
EuRho	Dithranol	1203025-01	1
Euro OTC	Dithranol		1
Euro OTC	Dithranol	1008011-01	1
Euro OTC	Dithranol	1008011-02	2
Euro OTC	Dithranol	1203025-01	2
Euro OTC	Dithranol	1203025-02	14
Euro OTC	Dithranol	1311029-01	1
Euro OTC	Dithranol	17020022-02	1
Euro OTC	Dithranol	170202-01	1
Euro OTC	Dithranol	1702021	1
Euro OTC	Dithranol	170202103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Dithranol	1702021-03	12
Euro OTC	Dithranol	1702021-0301/2021	1
Euro OTC	Dithranol	1702022-01	2
Euro OTC	Dithranol	1702022-02	3
Euro OTC	Dithranol	1702022-04	10
Euro OTC	Dithranol	200102501	1
Euro OTC	Dithranol	2001025-01	17
Euro OTC	Dithranol	2004028-01	4
Euro OTC	Dithranol	2004028-02	4
Euro OTC	Dithranol	2201006-01	1
Euro OTC	Dithranol	56/11072013	1
Euro OTC	Dithranol	DT/370/2012	1
Euro OTC	Dithranol	DTHX-094	1
Euro/ Gehe	Dithranol	APOP-DNL/11/17/002	1
Euro/Jenne	Dithranol	1702022-04	1
Fagron	Dithranol	11L20-N13	1
Fagron	Dithranol	13A30-N01	4
Fagron	Dithranol	17710I-01274	1
Fagron	Dithranol	18823-B50-35511	1
Fagron	Dithranol	18B23-B50-355511	2
Fagron	Dithranol	20C20-B07-200565	1
Fagron	Dithranol	20G27-B01-200443	2
Fagron	Dithranol	20K20-B04	1
Fagron	Dithranol	9K10-N19	1
Gehe/Audar	Dithranol	APDT3752012D	1
Gehe	Dithranol	1311029-01	1
Gehe	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001	1
Jenne	Dithranol	2001025-01	2
Noweda	Dithranol	1203025-02	1
Noweda	Dithranol	1702022-02	1
Noweda	Dithranol	APDT/375/2012	1
Noweda	Dithranol	DT/375/2012D	1
Optimus Pharma	Dithranol		1
Optimus/Phönix	Dithranol	APOP-DNL11/17/002D	1
Pala	Dithranol	DTHX-097	1
Phoenix/Noweda	Dithranol	APOP-DNL/11/17/002D	1
Phoenix	Dithranol	1701030-01	1
Phoenix	Dithranol	apopdnl1117002d	1
Sanacorp	Dithranol	1702022-04	1
Sanacorp	Dithranol	APDT/375/2012	1
Sanacorp	Dithranol	APOP-DNL/11/17/001-D	1

- 182 401 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 503 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dithranol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	390	0	133 311
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	278	49	182 401

Die Substanz/Substanzgruppe *Dithranol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	85,0153 % (> 84,0979 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24153	24153	0,00	147,74
24169	24169	0,00	143,35
24172	24169	5,18	142,73
24429	24429	0,00	162,77
24501	24501	0,00	140,29
24503	24503	0,00	143,55
25429	25429	0,00	157,77
25502	24429	31,08	137,60
25646	25646	0,00	166,76
25960	25960	0,00	201,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Doxepinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10005411-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxepinhydrochlorid; Doxepini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Doxepinhydrochlorid	3	4	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Benzydaminhydrochlorid	86,08	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Dipharma	Doxepinhydrochlo…	1909145	25812	50	20190716
Dipharma	Doxepinhydrochlo…	2003479	25814	50	20200312
Dipharma	Doxepinhydrochlo…	1909145	25815	50	2204026
Fagron	Doxepinhydrochlo…	18A30-B01-361389	25816	50	20190617

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid*.
- 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
Dipharma	Doxepinhydrochlorid	1904946	25813	50
Dipharma	Doxepinhydrochlorid	2112869	25897	50
Fagron	Doxepinhydrochlorid	20C26-F01-371195	25720	40
Fagron	Doxepinhydrochlorid	21G23-B05-215698	25910	40
Dipharma	Doxepinhydrochlorid	1909145	25812SI†	50
Dipharma	Doxepinhydrochlorid	1904946	25813SI	50
Dipharma	Doxepinhydrochlorid	2003479	25814SI†	50
Dipharma	Doxepinhydrochlorid	1909145	25815SI†	50
Dipharma	Doxepinhydrochlorid	2112869	25897SI	10
Fagron	Doxepinhydrochlorid	18A30-B01-361389	25816SI†	50
Fagron	Doxepinhydrochlorid	21G23-B05-215698	25910SI	40

- 146 194 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Doxepinhydrochlorid*.
- 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.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxepinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 501
Typ B	0	480	0	146 194
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxepinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25812	25815	13,19	117,42
25814	25815	18,54	130,74
25815	25815	0,00	124,20
25816	25815	14,65	150,15

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Doxycyclinhyclat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20796-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxycyclinhyclat; Doxycyclini hyclas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Doxycyclinhyclat	4	3	23

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Chlortetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	74,67	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20796	40	1404233
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	20821	40	20120807
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312218	22242	60	20150216
Fagron	Doxycyclinhyclat	19A30-B01-360207	24820	40	20190412
Fagron	Doxycyclinhyclat	19I12-F01-366406	24946	40	20191204

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-330167	23118	40
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-349567	24170	40
Fagron	Doxycyclinhyclat	21I15-F01-380126	25905	40
Fagron	Doxycyclinhyclat	21I15-F01-380126	25905SI	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat*.

- 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
AHD	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-353701	1
Caelo	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-335675	1
Caelo	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-341857	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	12G12-N15	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	13D24-B40-298948	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	14K28-B05-312010	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16/06-B02-341857	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	1603008	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	1606B02330167	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16106-Bo2	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16E04-B07-231917	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-330167	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-341857	4
Fagron	Doxycyclinhyclat	16l06-B02-330167	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	17112201	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18_B01_349567	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-349567	2
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-353701	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	18D18-B01-353801	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	19A30-B01	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	19A30-B01-360207	1
Fagron	Doxycyclinhyclat	20101701	1
Fragron/Sanacorp	Doxycyclinhyclat	16l06-B02-335675	1
Löwen City-Apotheke Bar…	Doxycyclinhyclat	10022014	1
Löwen City-Apotheke Bar…	Doxycyclinhyclat	2042015	1
Merck	Doxycyclinhyclat	22022019	1
Sanacorp	Doxycyclinhyclat	16I06-B02-335675	1

- 182 696 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 597 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxycyclinhyclat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	31	1	182 696

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxycyclinhyclat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20796	20796	0,00	157,19
20821	20796	9,04	155,89
22242	20796	21,51	156,15
24820	20796	19,08	160,29
24946	20796	17,46	164,51

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Doxylaminhydrogensuccinat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20315-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Doxylaminhydrogensuccinat; Doxylamini hydrogenosuccinas; Doxylaminsuccinat; Doxylaminum succinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Doxylaminhydrogensuccinat	6	4	61

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Diphenhydraminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Methylprednisolonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Benzydaminhydrochlorid	83,15	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Doxylaminhydroge…	15203906	23085	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydroge…	15203906	23086	40	20151112
Caelo	Doxylaminhydroge…	183312	24535	40	20190219*
Fagron	Doxylaminhydroge…	14F03-B01-293498	21542	60	1410524

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Doxylaminhydroge…	15F01-B04-309189	22601	40	AR-16-FG-011361-01
Fagron	Doxylaminhydroge…	20B19-F06-370985	25518	40	20200320
Fagron	Doxylaminhydroge…	20K05-F03-375371	25838	50	20201207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 391 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat*.

- 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	Doxylaminhydrogensuccinat	172047	23626	40
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	181277	24536	40
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	20002147003	25514	40
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	22000214	26114	40
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	22000214	26114SI	20

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 150 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 63 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Doxylamin-hydrogensuccinat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat		1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	14k27-B07	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	2
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-317385	2
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04B01327356	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-338804	2
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-357986	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	18331201	1
Caelo	Doxylaminhydrogensuccinat	18331206	1
Euro OTC	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-348869	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat		4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11G20-N10	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	11K17-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811328003	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811420001	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12811625003	5
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12E04-N04	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12G10-N03	6
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	12K21-N01	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13/26-N14	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13A04-N02	7
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	13E29-N03	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03B01293498	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14F03-B01-296845	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	14K27-B07-303356	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-308354	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15F01-B04-309189	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-317386	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-318794	5
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-327356	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B-02-338804	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-338805	4
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-341879	7
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-348870	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F-06-B02-348870	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F-06-B02-3488760	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F-06-B02-351516	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-353930	3
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-357986	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	18041818	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	19C14-B01	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	19C14-B01-362199	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	19C14-B01-362200	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	19C14-B01-364555	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	19C14-B01-364557	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	19C14-B01-364888	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	20B19-F06-370985	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	20B19-F06-370986	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	20B19-F06-370987	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	20K05-F03	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	21C19-F04-377750	2
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	483875887	1
Fagron	Doxylaminhydrogensuccinat	F06-B02-351516/34887	1
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06B02338805	1
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-341879	2
L10	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-351516	1
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-322165	7
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-327357	8
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	15K04-B01-332765	3
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-338805	5
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-348870	4
L12	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-353931	4
L30	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-b02-334258	1
L30	Doxylaminhydrogensuccinat	16F06-B02-343936	5

- 182 578 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 558 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Doxylaminhydrogensuccinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	310	0	133 391
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	149	1	182 578

Die Substanz/Substanzgruppe *Doxylaminhydrogensuccinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0645 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3333 % (> 97,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21542	21542	0,00	120,51
22601	22601	0,00	107,34
23085	24535	22,13	104,78
23086	24535	20,90	105,00
24535	24535	0,00	101,79
25518	22601	29,46	104,44
25838	21542	11,96	110,69

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Eisen(II)-gluconat-Hydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`24166-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Eisen(II)-gluconat-Hydrat; Eisen(II)-gluconat; Ferrosi gluconas hydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Eisen(II)-gluconat-Hydrat	3	1	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Zinkgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	130,25	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Eisen(II)-glucon…	2008035	25378	40	20201015*
Euro OTC	Eisen(II)-glucon…	2103004	25604	40	20210329*
Euro OTC	Eisen(II)-glucon…	2201008	26085	40	20220425*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 581 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Eisen(II)-gluconat-Hydrat	1805025	24166	40
Euro OTC	Eisen(II)-gluconat-Hydrat	2201008	26085SI†	20

- 146 614 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

†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.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat*.
- 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.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	133 581
Typ B	0	60	0	146 614
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Eisen(II)-gluconat-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25378	25378	0,00	411,47
25604	25604	0,00	404,04
26085	26085	0,00	405,36

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Enalaprilmaleat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10003565-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Enalaprilmaleat; Enalaprili maleas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Enalaprilmaleat	3	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	115,76	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Enalaprilmaleat	16K14-B02-336220	23716	40	1801425
Fagron	Enalaprilmaleat	17J18-B03-347278	24096	40	20171208
Fagron	Enalaprilmaleat	20F26-F02-372725	25444	40	20200812

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 133 581 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Enalaprilmaleat	19H27-F02-364744	24945	40
Fagron	Enalaprilmaleat	21B19-F03-377278	25840	50

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Enalaprilmaleat	20F26-F02-372725	7
Fagron	Enalaprilmaleat	21B19-F03-377278	1
Fagron	Enalaprilmaleat	811-01000	1
Nachprüfung	Enalaprilmaleat	AP200615-11	1

- 182 718 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Enalaprilmaleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 581
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	6	4	182 718

Die Substanz/Substanzgruppe *Enalaprilmaleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23716	23716	0,00	217,84
24096	23716	6,81	224,11
25444	23716	11,04	218,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Eosin gelblich**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20571-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Eosin gelblich; Eosinum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Eosin gelblich	6	3	40

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	58,60	–
⋮	⋮	⋮
Levothyroxin-Natrium	>50	28,80
Dequaliniumchlorid	>50	57,32
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	62,31
Tannin	>50	124,13
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	200,82
Dithranol	>50	325,62
Acetylsalicylsäure	>50	358,67
Benzoesäure	>50	389,55

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	20900	60	20120607
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	22261	60	1604114
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22534	40	1608469
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22535	40	20141219
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22660	40	1801115
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	22816	40	1705197
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-042542	23975	40	1805338
Fagron	Eosin gelblich	19J25-B06-196532	25187	40	20191216
Fagron	Eosin gelblich	20G07-B02-200510	25503	40	20200730

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	20932	40
Fagron	Eosin gelblich	20J13-B01-201856	25754	40
Fagron	Eosin gelblich	21L20-B06-213987	26063	40
Fagron	Eosin gelblich	13I11-N03	21208	40
Fagron	Eosin gelblich	21L20-B06-213987	26063SI	20

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 131 Spektren von 114 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cael Sanacorp 05.02.2016	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Caelo	Eosin gelblich	12e25n01	1
Caelo	Eosin gelblich	12e25-n01	1
Caelo	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Caelo	Eosin gelblich	13I11-N03	1
Caelo	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Caelo	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	1
Caelo	Eosin gelblich	17K21-T07	1
Fagron	Eosin gelblich	11E25-N01	1
Fagron	Eosin gelblich	11F21-N10	1
Fagron	Eosin gelblich	12A02-N09	2
Fagron	Eosin gelblich	12E25-N01	4
Fagron	Eosin gelblich	12H28-N08	3
Fagron	Eosin gelblich	13/11-N03	3
Fagron	Eosin gelblich	13/11-NO3	1
Fagron	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	6
Fagron	Eosin gelblich	13fF14-T01-017395	1
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M05	4
Fagron	Eosin gelblich	14H28-M09	2
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-025958	5
Fagron	Eosin gelblich	15G01T03025959	1
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-027933	2
Fagron	Eosin gelblich	15G01-T03-034438	1
Fagron	Eosin gelblich	17372-87-1	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T0-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07_062160	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-042542	4
Fagron	Eosin gelblich	17K21T07-054710	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-054710	8
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-057542	4
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-057543	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-060102	7
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-060103	1
Fagron	Eosin gelblich	17K21-T07-062160	13
Fagron	Eosin gelblich	19J25-B06-196532	10
Fagron	Eosin gelblich	20g07-b02-200510	1
Fagron	Eosin gelblich	20G07-B02-200510	2
Fagron	Eosin gelblich	20J13-B01-201856	4
Fagron	Eosin gelblich	54710	1
Fagron	Eosin gelblich	701074-0001	1
Fagron	Eosin gelblich	B01-2018506	1
Fagron	Eosin gelblich	B06-1965302	3
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/09/17	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/12/19	2
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/15/13	1
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/16/11	2
Fagron	Eosin gelblich	EYWS/16/9	1
Fargon/Sanacorp	Eosin gelblich	13/11-No3	1
Fargon	Eosin gelblich	19J25-B06-196532	2
Fiebig	Eosin gelblich	13F14-T01-017395	1
Fiebig	Eosin gelblich	EYWS/16/19	1
Gehe	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Gehe	Eosin gelblich	19j25-b06-196532	1
Gilbert/Gehe	Eosin gelblich	1K21-T07-062160	1
L12	Eosin gelblich	17K21-T07-054710	1
Sanacorp	Eosin gelblich	12E25-N01	1
sanacorp	Eosin gelblich	14H28-M05	1
Sanacorp	Eosin gelblich	T07-0621600	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 597 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 572 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Eosin gelblich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	130	1	182 597

Die Substanz/Substanzgruppe *Eosin gelblich* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,2366 % (> 96,9466 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20900	22534	57,03	192,10
22261	22261	0,00	165,11
22534	22534	0,00	156,17
22535	22660	2,22	221,77
22660	22660	0,00	222,60
22816	22816	0,00	219,90
23975	23975	0,00	169,41
25187	22660	44,65	197,68
25503	22660	75,88	206,12

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ephedrinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20993-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ephedrinhydrochlorid; Ephedrini hydrochloridum; Ephedrinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ephedrinhydrochlorid	6	2	58

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 08

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	161,76	–
⋮	⋮	⋮
Prednison	>50	33,07
Prednisolonacetat	>50	51,44

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ephedrinhydrochl…	12017217	20993	40	1511635
Caelo	Ephedrinhydrochl…	13323305	21322	40	20131113
Caelo	Ephedrinhydrochl…	14378502	21803	60	20150106
Caelo	Ephedrinhydrochl…	161197	22436	60	20160420*
Caelo	Ephedrinhydrochl…	21000335008	25729	40	20210125
Caelo	Ephedrinhydrochl…	21000335008	25729SI	40	20210125
Fagron	Ephedrinhydrochl…	15H28-B02-316349	23073	40	20150924

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ephedrinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	171736	23672	40
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	20H07-B01-202226	25970SI	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 108 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 62 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 58 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Ephedrinhydrochlorid	18213113	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid		1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10103425	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	10119709	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	11126407	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017207	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017209	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017215	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017217	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	12017223	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323305	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323310	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323316	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	13323321	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378502	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378506	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378507	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378508	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	14378510	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	15179302	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	151J9304	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119702	3
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119703	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119704	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119709	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119710	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715	5
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	16119715200218P301	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	1619704	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	1713601	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	17173601	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	17173604	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006701	4
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006702	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006708	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18006709	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	1813113	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	1821	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	182131003	4
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213103	4
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213104	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213105	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213109	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213111	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213112	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213113	1
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	18213115	6
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	192679004	2
Caelo	Ephedrinhydrochlorid	21000335004	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Ephedrinhydrochlorid	11126411	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	14378503	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	18213103	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	18213104	2
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	18213109	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	18213113	3
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	18213115	2
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	192679004	1
Caesar & Loretz GmbH	Ephedrinhydrochlorid	21000335012	1
Caesar & Loretz Hilden	Ephedrinhydrochlorid	18213103	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	12017220	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13B19-N04	1
Fagron	Ephedrinhydrochlorid	13L30-B36	1
Gatt-Koller / Phoenix	Ephedrinhydrochlorid	18502141114	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Ephedrinhydrochlorid	915/03141314	2
Gehe am 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	13323303	1
LandSiegfried Pharma/No…	Ephedrinhydrochlorid	17242077	5
LandSiegfried Pharma/No…	Ephedrinhydrochlorid	19212002	1
Phoenix 04.03.14	Ephedrinhydrochlorid	1332303	1
PHOENIX 10.03.2014	Ephedrinhydrochlorid	13323302	1
Phönix	Ephedrinhydrochlorid	13323315	1

- 182 620 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 560 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ephedrinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	108	0	182 620

Die Substanz/Substanzgruppe *Ephedrinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 94,4444 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20993	20993	0,00	214,79
21322	22436	7,40	212,79
21803	22436	4,72	213,64
22436	22436	0,00	216,18
23073	20993	5,29	214,31
25729	22436	6,04	212,49

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Epinephrinhydrogentartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20689-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Epinephrinhydrogentartrat; Adrenalinhydrogentartrat; Adrenalini tartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Epinephrinhydrogentartrat	6	3	30

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	100,90	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Epinephrinhydrog…	12120202	20689	40	1405614
Caelo	Epinephrinhydrog…	12337804	21058	40	20121128
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21489	60	1603180
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21489SI	60	1603180
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21490	60	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21491	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21492	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21493	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21494	60	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21495	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21496	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21497	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	14007802	21498	20	20140130
Caelo	Epinephrinhydrog…	20004277006	25728	40	20201214
Caelo	Epinephrinhydrog…	20004277006	25728SI	40	20201214
Fagron	Epinephrinhydrog…	12L22-N04	20749	40	20120106
Fagron	Epinephrinhydrog…	18K30-B03-358514	24706	40	20190320

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 620 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 081 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 560 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.

- 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	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21490SI†	60
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21491SI†	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21492SI†	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21493SI†	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21495SI†	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21496SI†	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21497SI†	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007802	21498SI†	20
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162764	22777SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23323SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	171115	23326SI	40
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	181795	24260SI	40
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	18K30-B03-358514	24706SI†	40

- 146 114 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 53 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD 17.11.14 EK 7,60	Epinephrinhydrogentartrat		1
Alliance Health 12.03.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	10237109	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12120202	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	123337805	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337801	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	12337805	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14007808	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	14301002	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15194102	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15194104	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239701	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	15239703	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	162746402	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	16276402	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	16276406	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	17111503	3
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	18179503	2
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	18179504	5
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	18179505	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-1	1
Caelo	Epinephrinhydrogentartrat	210316-3	1
Caesar & Loretz GmbH	Epinephrinhydrogentartrat	18179505	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12/02-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12011902	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-N07	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	12G11-No70076/130	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-N03	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	13I04-NO3	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	14E12-B02	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	15A13-B02-305559	2
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16e09-b11-319882	1
Fagron	Epinephrinhydrogentartrat	16E09-B11-319882	4
Gehe	Epinephrinhydrogentartrat	17111503	1
GEHE	Epinephrinhydrogentartrat	18179504	1
Phoenix 22.5.14	Epinephrinhydrogentartrat	12337804	1
Wuhan/Noweda	Epinephrinhydrogentartrat	C38-190902	1

- 182 675 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 588 Chargen von 712 weiteren Substan-

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Epinephrinhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	620	0	133 081
Typ B	0	560	0	146 114
Typ C	0	53	0	182 675

Die Substanz/Substanzgruppe *Epinephrinhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 88,6792 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20689	20689	0,00	230,28
20749	21489	18,71	223,50
21058	20689	5,29	229,66
21489	21489	0,00	242,73
21490	21489	4,99	260,84
21491	21489	2,99	242,07
21492	21489	6,35	227,44
21493	21489	2,29	237,39
21494	21489	9,44	234,77
21495	21489	3,85	242,68

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21496	21489	6,59	229,90
21497	20689	8,64	227,67
21498	21489	2,95	240,39
24706	21489	6,45	232,47
25728	21489	9,01	238,24

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Erythromycin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20011-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Erythromycin; Erythromycinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Erythromycin	9	11	754

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Azithromycin	Validierung mit Typ B-Spektren
Erythromycinestolat	Validierung mit Typ B-Spektren
Erythromycinstearat	Validierung mit Typ B-Spektren
Tyrothricin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 07

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	79,69	–
⋮	⋮	⋮
Budesonid, mikronisiert	>50	16,44
Betamethasonvalerat	>50	19,99

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Erythromycin	13175601	21323	40	20130620
Caelo	Erythromycin	160792	22438	60	20160408*
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	21651	60	1412542
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890	60	20150925*
Euro OTC	Erythromycin	1607038	22832	40	20160831*
Euro OTC	Erythromycin	1705038	23438	40	20170705*
Euro OTC	Erythromycin	1811019	24420	40	20190114*
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	21056	60	20120607
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669	60	20140225

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 241 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 668 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Erythromycin	160795	22439	60
Caelo	Erythromycin	160797	22440	60
Caelo	Erythromycin	160796	22442	60
Caelo	Erythromycin	21002046	25858	50
Caelo	Erythromycin	21002044	25859	50
Euro OTC	Erythromycin	1906032	24781	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Erythromycin	2002018	25121	40
Euro OTC	Erythromycin	2002038	25123	40
Euro OTC	Erythromycin	2007017	25432	40
Euro OTC	Erythromycin	2010015	25574	40
Euro OTC	Erythromycin	2010014	25575	40
Caelo	Erythromycin	13175601	21323SI†	48
Euro OTC	Erythromycin	1508034	21890SI†	57
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	21669SI†	43

- 146 006 Spektren aus insgesamt 2907 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4775 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 796 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 751 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Erythromycin	1308016-02	1
	Erythromycin	324464	1
,0+	Erythromycin	180964001	1
AbZ	Erythromycin	18F05-B01-350908	1
AHC 04.07.13 EK38,50	Erythromycin	12156207	1
AHD 26.02.16 13,15EUR	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
AHD/EuRho	Erythromycin	1906032-01	1
AHD	Erythromycin	180964005	1
AHD	Erythromycin	18110119-01	1
AlH	Erythromycin	15042902	1
Alliance Health	Erythromycin	120503502	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	12E24-N04	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	13F12-N21	1
Alliance Healthcare	Erythromycin	1607038-02	1
Allianz Healthcare	Erythromycin	16079602	1
Allianz Healthcare	Erythromycin	1811019-02	1
Alte Apotheke	Erythromycin	16079206	1
Anuh Pharma Itd/ AHD	Erythromycin	19C21-B03-361400	1
Anuh Pharma Itd/ AHD	Erythromycin	19C21-B03-361725	1
Anuh Pharma Itd/ AHD	Erythromycin	19C-B03-361400	1
Anzag 23.11.12 ek:26,49	Erythromycin	1205035-01	1
Anzag	Erythromycin	12152206	1
Anzag	Erythromycin	13175506	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Erythromycin	14044001	1
Anzag	Erythromycin	16079501	1
Anzag	Erythromycin	2010014-01	1
Apo-Ident / Phoenix	Erythromycin	EBS/1701-BM-001	1
Apoident/ Phoenix	Erythromycin	1906032-01	1
apo-ident/GEHE	Erythromycin	1607038-01	4
apo-ident/Phoenix	Erythromycin	190292002	1
apo-ident	Erythromycin	1607038-02	1
apo-ident	Erythromycin	1705038-01	1
Audor Pharma	Erythromycin	13175602	1
Audor Pharma	Erythromycin	2002018-01	1
Audor Pharma	Erythromycin	APEB022/17E	1
Audor Pharma	Erythromycin	APEB022I17E	1
Audor Pharma	Erythromycin	EB022I17E	1
Biomed / Gehe	Erythromycin	1705038-03	1
Biomed/Phönix	Erythromycin	1607038-01	1
Biomed	Erythromycin	1508035-01	1
Bionorica Ethics	Erythromycin	1906032-01EBS/19-022	1
Bombastus	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Bombastus	Erythromycin	14F13-B02	1
Bombastus	Erythromycin	15042603	1
Bombastus	Erythromycin	16079606	1
Bombastus	Erythromycin	1705038-03	1
Bombastus	Erythromycin	17088402	1
Caelo	Erythromycin		4
Caelo	Erythromycin	10079203	1
Caelo	Erythromycin	1008018-02	1
Caelo	Erythromycin	10091502	1
Caelo	Erythromycin	10788402	1
Caelo	Erythromycin	10896403	1
Caelo	Erythromycin	1091801	1
Caelo	Erythromycin	11092001	1
Caelo	Erythromycin	1114Q-01362	1
Caelo	Erythromycin	11195306	1
Caelo	Erythromycin	11195402	3
Caelo	Erythromycin	11195405	1
Caelo	Erythromycin	11195407	3
Caelo	Erythromycin	11195408	1
Caelo	Erythromycin	1171116	1
Caelo	Erythromycin	1181116	1
Caelo	Erythromycin	1195407	1
Caelo	Erythromycin	11j06-n05	1
Caelo	Erythromycin	1205036-01	2
Caelo	Erythromycin	12051801	1
Caelo	Erythromycin	12152101	3
Caelo	Erythromycin	12152102	3
Caelo	Erythromycin	12152104	2
Caelo	Erythromycin	12152105	3
Caelo	Erythromycin	12152107	1
Caelo	Erythromycin	12152108	3
Caelo	Erythromycin	12152109	10
Caelo	Erythromycin	1215219	1
Caelo	Erythromycin	12152201	8
Caelo	Erythromycin	12152202	3
Caelo	Erythromycin	12152203	1
Caelo	Erythromycin	12152205	10
Caelo	Erythromycin	12152206	8
Caelo	Erythromycin	12152208	4
Caelo	Erythromycin	12156201	3
Caelo	Erythromycin	12156202	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	12156203	2
Caelo	Erythromycin	12156204	4
Caelo	Erythromycin	12156206	2
Caelo	Erythromycin	12156207	3
Caelo	Erythromycin	12156208	6
Caelo	Erythromycin	12E24-N04	1
Caelo	Erythromycin	13011810	1
Caelo	Erythromycin	1308016-01	2
Caelo	Erythromycin	1308016-02	1
Caelo	Erythromycin	13145504	1
Caelo	Erythromycin	1315501	1
Caelo	Erythromycin	13175501	6
Caelo	Erythromycin	13175502	4
Caelo	Erythromycin	13175503	8
Caelo	Erythromycin	13175504	6
Caelo	Erythromycin	13175504-3413310132	1
Caelo	Erythromycin	13175505	4
Caelo	Erythromycin	13175506	4
Caelo	Erythromycin	13175506-3559412014	1
Caelo	Erythromycin	13175601	10
Caelo	Erythromycin	131756017	1
Caelo	Erythromycin	13175603	11
Caelo	Erythromycin	13175604	7
Caelo	Erythromycin	13175607	8
Caelo	Erythromycin	13175608	5
Caelo	Erythromycin	13175610	1
Caelo	Erythromycin	13175611	5
Caelo	Erythromycin	13175612	2
Caelo	Erythromycin	13175801	10
Caelo	Erythromycin	13175802	8
Caelo	Erythromycin	13175803	8
Caelo	Erythromycin	13175804	2
Caelo	Erythromycin	13175808	2
Caelo	Erythromycin	13175809	5
Caelo	Erythromycin	13175810	4
Caelo	Erythromycin	13175811	8
Caelo	Erythromycin	13178756tzgklhj	1
Caelo	Erythromycin	13189001	8
Caelo	Erythromycin	13189002	7
Caelo	Erythromycin	13189004	5
Caelo	Erythromycin	13189006	3
Caelo	Erythromycin	13189007	1
Caelo	Erythromycin	132152108	1
Caelo	Erythromycin	13A02-N06	1
Caelo	Erythromycin	13D30-N01	3
Caelo	Erythromycin	13H22-N07	1
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-300059	1
Caelo	Erythromycin	14/30-B01-308189	2
Caelo	Erythromycin	140044203	1
Caelo	Erythromycin	140440006	1
Caelo	Erythromycin	14044001	10
Caelo	Erythromycin	14044002	10
Caelo	Erythromycin	14044004	11
Caelo	Erythromycin	140440044	1
Caelo	Erythromycin	14044005	9
Caelo	Erythromycin	14044006	6
Caelo	Erythromycin	14044007	7
Caelo	Erythromycin	14044008	4
Caelo	Erythromycin	14044009	3
Caelo	Erythromycin	14044010	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	14044011	2
Caelo	Erythromycin	14044012	2
Caelo	Erythromycin	14044014	3
Caelo	Erythromycin	1404409	1
Caelo	Erythromycin	14044101	7
Caelo	Erythromycin	14044105	4
Caelo	Erythromycin	14044106	3
Caelo	Erythromycin	14044107	3
Caelo	Erythromycin	14044109	5
Caelo	Erythromycin	14044110	1
Caelo	Erythromycin	14044114	5
Caelo	Erythromycin	14044115	6
Caelo	Erythromycin	14044118	3
Caelo	Erythromycin	1404414	1
Caelo	Erythromycin	1404418	1
Caelo	Erythromycin	14044201	5
Caelo	Erythromycin	14044202	3
Caelo	Erythromycin	14044205	4
Caelo	Erythromycin	14044206	3
Caelo	Erythromycin	14044207	2
Caelo	Erythromycin	1409019	1
Caelo	Erythromycin	1409019-01	2
Caelo	Erythromycin	140901902	2
Caelo	Erythromycin	1409019-02	4
Caelo	Erythromycin	140930E	1
Caelo	Erythromycin	1414M-01362	1
Caelo	Erythromycin	1430b01300059	1
Caelo	Erythromycin	14B06-B35-290872	1
Caelo	Erythromycin	14B06-B35-290873	1
Caelo	Erythromycin	14b06-b35-293508	1
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-296464	2
Caelo	Erythromycin	14F13-B02-300061	1
Caelo	Erythromycin	14I30-B01	1
Caelo	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
Caelo	Erythromycin	150242813	1
Caelo	Erythromycin	15042601	2
Caelo	Erythromycin	15042602	7
Caelo	Erythromycin	15042603	6
Caelo	Erythromycin	15042604	3
Caelo	Erythromycin	15042605	9
Caelo	Erythromycin	15042606	1
Caelo	Erythromycin	15042608	3
Caelo	Erythromycin	15042609	8
Caelo	Erythromycin	15042610	10
Caelo	Erythromycin	15042611	5
Caelo	Erythromycin	15042611-20160504Ma1	1
Caelo	Erythromycin	15042612	7
Caelo	Erythromycin	15042613	4
Caelo	Erythromycin	15042701	12
Caelo	Erythromycin	15042702	4
Caelo	Erythromycin	15042703	9
Caelo	Erythromycin	15042704	9
Caelo	Erythromycin	15042705	12
Caelo	Erythromycin	15042706	10
Caelo	Erythromycin	15042707	1
Caelo	Erythromycin	15042711	14
Caelo	Erythromycin	150427704	1
Caelo	Erythromycin	150428	1
Caelo	Erythromycin	15042802	3
Caelo	Erythromycin	15042803	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	15042804	1
Caelo	Erythromycin	15042806	12
Caelo	Erythromycin	15042808	1
Caelo	Erythromycin	15042809	3
Caelo	Erythromycin	15042810	6
Caelo	Erythromycin	15042811	3
Caelo	Erythromycin	15042812	1
Caelo	Erythromycin	15042813	13
Caelo	Erythromycin	15042814	11
Caelo	Erythromycin	15042815	3
Caelo	Erythromycin	15042816	6
Caelo	Erythromycin	15042901	10
Caelo	Erythromycin	15042902	2
Caelo	Erythromycin	1504812	1
Caelo	Erythromycin	1504813	1
Caelo	Erythromycin	150803401	1
Caelo	Erythromycin	1508034-01	1
Caelo	Erythromycin	1508034-02	3
Caelo	Erythromycin	1524002	1
Caelo	Erythromycin	1524004	1
Caelo	Erythromycin	15245002	18
Caelo	Erythromycin	15245003	9
Caelo	Erythromycin	15245004	12
Caelo	Erythromycin	15245005	2
Caelo	Erythromycin	15245007	3
Caelo	Erythromycin	15245008	3
Caelo	Erythromycin	15245101	11
Caelo	Erythromycin	154042602	1
Caelo	Erythromycin	16/24-B10-341876	1
Caelo	Erythromycin	16017088303	1
Caelo	Erythromycin	1607038	1
Caelo	Erythromycin	160703801	2
Caelo	Erythromycin	1607038-01	4
Caelo	Erythromycin	1607038-02	10
Caelo	Erythromycin	16073038-02	1
Caelo	Erythromycin	16076903	1
Caelo	Erythromycin	16079201	10
Caelo	Erythromycin	16079202	11
Caelo	Erythromycin	16079203	21
Caelo	Erythromycin	16079204	14
Caelo	Erythromycin	16079205	5
Caelo	Erythromycin	16079206	5
Caelo	Erythromycin	16079207	7
Caelo	Erythromycin	16079208	9
Caelo	Erythromycin	16079209	1
Caelo	Erythromycin	16079210	9
Caelo	Erythromycin	16079213	14
Caelo	Erythromycin	16079214	10
Caelo	Erythromycin	16079214-20170704Ma1	1
Caelo	Erythromycin	16079214-20171127Ma6	1
Caelo	Erythromycin	16079216	8
Caelo	Erythromycin	16079501	19
Caelo	Erythromycin	16079502	15
Caelo	Erythromycin	16079503	8
Caelo	Erythromycin	16079505	3
Caelo	Erythromycin	16079506	7
Caelo	Erythromycin	16079507	1
Caelo	Erythromycin	16079509	27
Caelo	Erythromycin	16079510	9
Caelo	Erythromycin	16079511	9

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	16079512	5
Caelo	Erythromycin	16079513	10
Caelo	Erythromycin	16079514	1
Caelo	Erythromycin	16079515	1
Caelo	Erythromycin	160796	1
Caelo	Erythromycin	16079602	5
Caelo	Erythromycin	16079603	15
Caelo	Erythromycin	16079604	5
Caelo	Erythromycin	16079605	2
Caelo	Erythromycin	16079606	7
Caelo	Erythromycin	16079607	1
Caelo	Erythromycin	16079608	21
Caelo	Erythromycin	16079609	8
Caelo	Erythromycin	16079610	1
Caelo	Erythromycin	16079612	16
Caelo	Erythromycin	16079613	2
Caelo	Erythromycin	16079614	6
Caelo	Erythromycin	16079701	1
Caelo	Erythromycin	16079702	8
Caelo	Erythromycin	16079704	3
Caelo	Erythromycin	16091712	1
Caelo	Erythromycin	16979201	1
Caelo	Erythromycin	16G06-803	1
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324463	1
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324464	3
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324465	1
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-324466	2
Caelo	Erythromycin	16G06B03329150	1
Caelo	Erythromycin	16G06-B03-329150	1
Caelo	Erythromycin	16i24-B10	1
Caelo	Erythromycin	16j24b1033673	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B10-339487	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B10-341875	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B10-341876	1
Caelo	Erythromycin	16J24-B-341876	1
Caelo	Erythromycin	1705037-01	1
Caelo	Erythromycin	1705038	2
Caelo	Erythromycin	1705038_02	1
Caelo	Erythromycin	170503801	1
Caelo	Erythromycin	1705038-01	6
Caelo	Erythromycin	170503802	1
Caelo	Erythromycin	1705038-02	4
Caelo	Erythromycin	17068309	1
Caelo	Erythromycin	170718A	1
Caelo	Erythromycin	1708/8308	1
Caelo	Erythromycin	17086301	1
Caelo	Erythromycin	17088001	4
Caelo	Erythromycin	17088002	19
Caelo	Erythromycin	17088003	11
Caelo	Erythromycin	17088004	14
Caelo	Erythromycin	17088005	14
Caelo	Erythromycin	17088007	11
Caelo	Erythromycin	17088008	14
Caelo	Erythromycin	17088008-20180206Ma2	1
Caelo	Erythromycin	17088008-E20180112Ma	1
Caelo	Erythromycin	17088009	11
Caelo	Erythromycin	17088010	13
Caelo	Erythromycin	17088010-20180404Ma2	1
Caelo	Erythromycin	170880103	1
Caelo	Erythromycin	17088011	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	17088013	34
Caelo	Erythromycin	17088013/1250418	1
Caelo	Erythromycin	1708807	1
Caelo	Erythromycin	1708808	2
Caelo	Erythromycin	17088203	18
Caelo	Erythromycin	17088204	47
Caelo	Erythromycin	17088206	1
Caelo	Erythromycin	17088207	9
Caelo	Erythromycin	17088208	2
Caelo	Erythromycin	17088210	34
Caelo	Erythromycin	17088210-E20181115Ma	1
Caelo	Erythromycin	17088212	1
Caelo	Erythromycin	17088301	67
Caelo	Erythromycin	17088302	4
Caelo	Erythromycin	17088303	6
Caelo	Erythromycin	17088304	1
Caelo	Erythromycin	17088305	27
Caelo	Erythromycin	17088305031110172	1
Caelo	Erythromycin	17088306	37
Caelo	Erythromycin	17088308	10
Caelo	Erythromycin	17088309	20
Caelo	Erythromycin	17088401	8
Caelo	Erythromycin	17088402	16
Caelo	Erythromycin	17088403	24
Caelo	Erythromycin	17088403-20180619Ma1	1
Caelo	Erythromycin	17088403-E2081115Ma1	1
Caelo	Erythromycin	17088404	25
Caelo	Erythromycin	17088405	18
Caelo	Erythromycin	17088406	11
Caelo	Erythromycin	1709038-01	1
Caelo	Erythromycin	17219705	1
Caelo	Erythromycin	1780210	1
Caelo	Erythromycin	178824	1
Caelo	Erythromycin	1788402	1
Caelo	Erythromycin	180096302	1
Caelo	Erythromycin	18094606	1
Caelo	Erythromycin	18095303	1
Caelo	Erythromycin	18096201	23
Caelo	Erythromycin	180962011905013-04	1
Caelo	Erythromycin	18096202	14
Caelo	Erythromycin	18096203	1
Caelo	Erythromycin	18096204	5
Caelo	Erythromycin	18096205	23
Caelo	Erythromycin	18096206	1
Caelo	Erythromycin	18096207	2
Caelo	Erythromycin	18096208	17
Caelo	Erythromycin	18096209	26
Caelo	Erythromycin	18096210	12
Caelo	Erythromycin	18096211	10
Caelo	Erythromycin	1809630	1
Caelo	Erythromycin	18096302	17
Caelo	Erythromycin	18096303	15
Caelo	Erythromycin	18096304	5
Caelo	Erythromycin	18096305	1
Caelo	Erythromycin	180964001	24
Caelo	Erythromycin	180964002	6
Caelo	Erythromycin	180964003	11
Caelo	Erythromycin	180964004	1
Caelo	Erythromycin	180964005	4
Caelo	Erythromycin	18096401	28

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	18096403	12
Caelo	Erythromycin	18096404	8
Caelo	Erythromycin	18096405	21
Caelo	Erythromycin	18096406	30
Caelo	Erythromycin	180964403	1
Caelo	Erythromycin	18096602	4
Caelo	Erythromycin	1811019-01	4
Caelo	Erythromycin	1811019-02	1
Caelo	Erythromycin	18F05-B01-350907	1
Caelo	Erythromycin	18F05-B01-350908	1
Caelo	Erythromycin	18F05-B01-35096	1
Caelo	Erythromycin	18F05-B01-356705	1
Caelo	Erythromycin	18F05-B01-356706	2
Caelo	Erythromycin	18F05-B01-358087	1
Caelo	Erythromycin	19011908	1
Caelo	Erythromycin	1903060E	1
Caelo	Erythromycin	1906032-01	3
Caelo	Erythromycin	19071306	1
Caelo	Erythromycin	19096406	1
Caelo	Erythromycin	192947003	7
Caelo	Erythromycin	192948001	4
Caelo	Erythromycin	192948002	6
Caelo	Erythromycin	192948003	1
Caelo	Erythromycin	192948005	2
Caelo	Erythromycin	19C21B03361400	1
Caelo	Erythromycin	19L18-F02-367776	1
Caelo	Erythromycin	19L18-F02367779	1
Caelo	Erythromycin	200002259007	1
Caelo	Erythromycin	200003731004	1
Caelo	Erythromycin	20002250002	1
Caelo	Erythromycin	20002258002	17
Caelo	Erythromycin	20002259002	10
Caelo	Erythromycin	20002259003	13
Caelo	Erythromycin	20002259004	1
Caelo	Erythromycin	20002259005	5
Caelo	Erythromycin	20002259006	12
Caelo	Erythromycin	20002259007	8
Caelo	Erythromycin	20002259008	2
Caelo	Erythromycin	20003731001	17
Caelo	Erythromycin	20003731003	8
Caelo	Erythromycin	20003731004	11
Caelo	Erythromycin	20003731005	5
Caelo	Erythromycin	20003732001	6
Caelo	Erythromycin	20003732002	3
Caelo	Erythromycin	20003732004	10
Caelo	Erythromycin	20003732007	2
Caelo	Erythromycin	20003732008	4
Caelo	Erythromycin	20003732009	5
Caelo	Erythromycin	20003732010	1
Caelo	Erythromycin	20003732011	1
Caelo	Erythromycin	20003733001	2
Caelo	Erythromycin	20004278008	1
Caelo	Erythromycin	2003733001	1
Caelo	Erythromycin	2007017-01	2
Caelo	Erythromycin	2010015-01	2
Caelo	Erythromycin	20122013D	1
Caelo	Erythromycin	20270912-3	1
Caelo	Erythromycin	20E18-F05-371567	1
Caelo	Erythromycin	20E18-F06-372104	1
Caelo	Erythromycin	20I07-F06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Erythromycin	21002041002	2
Caelo	Erythromycin	21A26-F01	1
Caelo	Erythromycin	21A26-F01-376731	1
Caelo	Erythromycin	22041302	1
Caelo	Erythromycin	23021710	1
Caelo	Erythromycin	24071402	1
Caelo	Erythromycin	24101312	1
Caelo	Erythromycin	26011402	1
Caelo	Erythromycin	27071202	1
Caelo	Erythromycin	2761	1
Caelo	Erythromycin	28041505	1
Caelo	Erythromycin	28101405	1
Caelo	Erythromycin	30011505	1
Caelo	Erythromycin	3081601	1
Caelo	Erythromycin	3092014B	1
Caelo	Erythromycin	3110195	1
Caelo	Erythromycin	3317	1
Caelo	Erythromycin	4316E-01362	1
Caelo	Erythromycin	5042604	1
Caelo	Erythromycin	5052015D	1
Caelo	Erythromycin	511111	1
Caelo	Erythromycin	59/AKD59	1
Caelo	Erythromycin	60/AKD4	1
Caelo	Erythromycin	618E-01362	1
Caelo	Erythromycin	80963021	1
Caelo	Erythromycin	Caelo	1
Caelo	Erythromycin	EB06/14	1
Caeolo/Krieger	Erythromycin	17088004	1
Caeolo/Noweda	Erythromycin	13189007	1
Caeolo/Noweda	Erythromycin	16079603	1
Caesa / Alliance Health...	Erythromycin	17088309	1
Caesar & Lorenz GmbH	Erythromycin	15042611	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Erythromycin	18096211	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Erythromycin	18096406	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Erythromycin	17088404	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Erythromycin	18096201	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Erythromycin	18096208	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Erythromycin	18096406	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	10217208	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Erythromycin	13189002	1
Caesar & Loretz GmbH, P...	Erythromycin	17088003	1
Caesar & Loretz GmbH, P...	Erythromycin	20003731001	2
Caesar & Loretz GmbH, P...	Erythromycin	16079207	1
Caesar & Loretz GmbH/ G	Erythromycin	18096201	1
Caesar & Loretz GmbH/ GTH	Erythromycin	18096209	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Erythromycin	20003731004	3
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Erythromycin	180964001	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Erythromycin	192948003	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Erythromycin	18096302	2
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Erythromycin	20002259005	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Erythromycin	17088303	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Erythromycin	18096404	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Erythromycin	192948003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Erythromycin	18096208	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Erythromycin	18096209	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Erythromycin	180964002	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Erythromycin	18096401	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Erythromycin	18096405	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Erythromycin	18096406	3
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Erythromycin	18096302	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/je…	Erythromycin	20002259002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Erythromycin	F05-3715605	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Erythromycin	18096405	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Erythromycin	20002259007	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Erythromycin	20003731001	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Erythromycin	20003732008	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Erythromycin	180964003	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Erythromycin	20002259003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Erythromycin	20002259007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Erythromycin	20003732008	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Erythromycin	20003732009	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Erythromycin	18096209	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Erythromycin	180964001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Erythromycin	18096403	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Erythromycin	20002258002	1
Caesar & Loretz GmbH/Wepa	Erythromycin	180964003	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	15042814	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	16079509	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088305	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088306	6
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088308	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088309	6
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088403	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	17088404	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096201	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096203	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096204	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096205	5
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096207	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096208	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096209	8
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096210	6
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096211	3
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096302	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096303	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096304	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096305	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	180964001	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	180964002	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	180964003	3
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	180964005	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096401	12
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096403	5
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096404	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096405	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096406	5
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	18096602	3
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	192947003	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	192948001	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	192948002	3
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20002259002	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20002259003	5
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20002259005	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20002259006	7
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20002259007	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003731001	7
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003731003	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003731004	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003731005	4
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003732001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003732008	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003732009	2
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003732010	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003732011	1
Caesar & Loretz GmbH	Erythromycin	20003733001	4
Caesar & Loretz Hilden/...	Erythromycin	180964001	1
Caesar & Loretz Hilden	Erythromycin	17088305	1
Caesar & Loretz Hilden	Erythromycin	18096208	1
Caesar & Loretz/AHC	Erythromycin	15042813	1
Caesar & Loretz/AHD	Erythromycin	20002258002	1
Caesar & Loretz/Phönix	Erythromycin	20003732004	1
Caesar & Loretz/Sanacorp	Erythromycin	18096201	2
Caesar u. Loretz/Noweda	Erythromycin	16079209	1
Caesar und Loretz	Erythromycin	17088210	1
Caesar& Loretz GmbH	Erythromycin	17088305	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Erythromycin	15042610	1
Caesar&Loretz GmbH	Erythromycin	15042807	1
Caesar&Loretz GmbH	Erythromycin	20002259001	1
Caesar&Loretz GmbH	Erythromycin	21002044002	1
Caesar&loretz,Phoenix	Erythromycin	13175602	1
Caesar&loretz,Phoenix	Erythromycin	14044004	1
caesar&loretz,phönix	Erythromycin	15042603	1
Caesar/Loretz/Noweda	Erythromycin	15042610	1
Calo/AHD	Erythromycin	15042605	1
Cealo / Noweda	Erythromycin	1205036-02	1
Cealo/ Anzag	Erythromycin	16079603	2
Cealo/ Phoenix	Erythromycin	17088210	1
Cealo/Alliance Healthcare	Erythromycin	17088309	1
Cealo/Sanacorp	Erythromycin	180964003	1
Cealo	Erythromycin	16079513	1
Celo/Kehr	Erythromycin	16079608	1
Ebert & Jacobi	Erythromycin	15042611	1
Ebert & Jacobi	Erythromycin	15245007	1
Eigenherstellung	Erythromycin	14044006	1
EuRho / 2	Erythromycin	1811019-01	2
EuRho / Alliance	Erythromycin	2007017-01	1
EuRho / Noweda	Erythromycin	700770	1
EuRho 08.08.2013Allianc...	Erythromycin	1205036-01	1
EuRho/ AHD	Erythromycin	1705038-01	1
EuRho/ NOWEDA	Erythromycin	1906032-01	1
EuRho/Gehe	Erythromycin	1409019-01	1
EuRho/Gehe	Erythromycin	1811019-01	1
EuRho/Gehe	Erythromycin	1906032-01	1
EuRho/Noweda	Erythromycin	1508034-02	1
EuRho/Noweda	Erythromycin	1705038-01	1
EuRho/Noweda	Erythromycin	2002018-01	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1106036-05	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1205035	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1308016-02	1
EuRho/Phönix	Erythromycin	1811019-01	1
EuRho/Sanacorp	Erythromycin	2010014-01	1
EuRho	Erythromycin	1205035-01	1
EuRho	Erythromycin	1205035-02	1
EuRho	Erythromycin	1205036-01	1
EuRho	Erythromycin	1308016-02	3
EuRho	Erythromycin	1705038-01	1
EuRho	Erythromycin	1705038-02	1
EuRho	Erythromycin	1705038-03	1
EuRho	Erythromycin	1811019-01	2
EuRho	Erythromycin	1906032-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Erythromycin	2007017-01	1
EuRho	Erythromycin	2010015-01	1
Euro CT Phönix	Erythromycin	13175604	1
Euro OCT / Krieger	Erythromycin	2007017-01	1
Euro OCT / Krieger	Erythromycin	2010014-01	1
Euro Oct/Phoenix	Erythromycin	1705038-03	1
EURO OGT / Anzag	Erythromycin	1409019-01	1
Euro OT	Erythromycin	1409019-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1013u-01362	1
Euro OTC	Erythromycin	1106036-04	1
Euro OTC	Erythromycin	1106036-05	6
Euro OTC	Erythromycin	111811019-02	1
Euro OTC	Erythromycin	1205035-01	13
Euro OTC	Erythromycin	120503502	1
Euro OTC	Erythromycin	1205035-02	17
Euro OTC	Erythromycin	1205036/02	1
Euro OTC	Erythromycin	120503601	1
Euro OTC	Erythromycin	1205036-01	7
Euro OTC	Erythromycin	120503602	2
Euro OTC	Erythromycin	1205036-02	9
Euro OTC	Erythromycin	12A02-N06	1
Euro OTC	Erythromycin	130801601	6
Euro OTC	Erythromycin	1308016-01	28
Euro OTC	Erythromycin	130801602	2
Euro OTC	Erythromycin	1308016-02	26
Euro OTC	Erythromycin	13175505	1
Euro OTC	Erythromycin	14044205	1
Euro OTC	Erythromycin	140901901	3
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01	29
Euro OTC	Erythromycin	1409019-01Mg100g	1
Euro OTC	Erythromycin	140901902	1
Euro OTC	Erythromycin	1409019-02	50
Euro OTC	Erythromycin	1409019-02Gehe	1
Euro OTC	Erythromycin	14090-9-01	1
Euro OTC	Erythromycin	140919-02	2
Euro OTC	Erythromycin	15042810	1
Euro OTC	Erythromycin	15080-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034	1
Euro OTC	Erythromycin	150803401	1
Euro OTC	Erythromycin	1508034-01	37
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02	17
Euro OTC	Erythromycin	1508034-02Mg100g	1
Euro OTC	Erythromycin	150834-01	1
Euro OTC	Erythromycin	15245002	1
Euro OTC	Erythromycin	15245008	1
Euro OTC	Erythromycin	1607038	2
Euro OTC	Erythromycin	1607038/01	1
Euro OTC	Erythromycin	160703801	5
Euro OTC	Erythromycin	1607038-01	78
Euro OTC	Erythromycin	160703802	2
Euro OTC	Erythromycin	1607038-02	85
Euro OTC	Erythromycin	1607038-2	1
Euro OTC	Erythromycin	16079206	1
Euro OTC	Erythromycin	167038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	167038-02	1
Euro OTC	Erythromycin	16G06-B03-329150	1
Euro OTC	Erythromycin	170503038-03	1
Euro OTC	Erythromycin	1705037-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1705038	3
Euro OTC	Erythromycin	1705038_01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Erythromycin	170503801	2
Euro OTC	Erythromycin	1705038-01	135
Euro OTC	Erythromycin	170503802	1
Euro OTC	Erythromycin	1705038-02	34
Euro OTC	Erythromycin	170503803	2
Euro OTC	Erythromycin	1705038-03	45
Euro OTC	Erythromycin	1705038-04	1
Euro OTC	Erythromycin	170538-03	1
Euro OTC	Erythromycin	17088005	1
Euro OTC	Erythromycin	17088203	2
Euro OTC	Erythromycin	17088204	2
Euro OTC	Erythromycin	17088210	4
Euro OTC	Erythromycin	180201E/1705038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	181019-01	1
Euro OTC	Erythromycin	18110019-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1811019_02	1
Euro OTC	Erythromycin	1811019-01	83
Euro OTC	Erythromycin	1811019-02	12
Euro OTC	Erythromycin	1811019-2	1
Euro OTC	Erythromycin	18111019	1
Euro OTC	Erythromycin	181119-01	1
Euro OTC	Erythromycin	19006032-01	1
Euro OTC	Erythromycin	1906032	2
Euro OTC	Erythromycin	190603201	5
Euro OTC	Erythromycin	1906032-01	79
Euro OTC	Erythromycin	1906032-02	14
Euro OTC	Erythromycin	1906032-03	2
Euro OTC	Erythromycin	190603301	1
Euro OTC	Erythromycin	190632-01	1
Euro OTC	Erythromycin	200201801	1
Euro OTC	Erythromycin	2002018-01	75
Euro OTC	Erythromycin	2002038-01	1
Euro OTC	Erythromycin	20022018-01	1
Euro OTC	Erythromycin	2007017	1
Euro OTC	Erythromycin	20070170-01	1
Euro OTC	Erythromycin	200701701	1
Euro OTC	Erythromycin	2007017-01	52
Euro OTC	Erythromycin	2007017-04	1
Euro OTC	Erythromycin	201001401	1
Euro OTC	Erythromycin	2010014-01	30
Euro OTC	Erythromycin	2010014-02	1
Euro OTC	Erythromycin	2010015-01	16
Euro OTC	Erythromycin	2010015-02	1
Euro OTC	Erythromycin	3613A1362	1
Euro OTC	Erythromycin	4112Q-01362	1
Euro OTC	Erythromycin	700770	1
Euro OTC	Erythromycin	80616-4	1
Euro OTC	Erythromycin	95(1705038-02	1
Euro OTC	Erythromycin	96(1811019-01)	1
Euro OTC	Erythromycin	97(1811019-02)	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1205-M-040	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1307-BM-001	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/1701-BM-001	4
Euro OTC	Erythromycin	EBS/18-M-003	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS/19-022	4
Euro OTC	Erythromycin	EBS/20-016	1
Euro OTC	Erythromycin	EBS18M003	1
Euro OTC	Erythromycin	F02-3687508	1
Euro/ANZAG	Erythromycin	1705038-03	1
Euro/Gehe	Erythromycin	1508034-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro/Gehe	Erythromycin	1607038-02	1
Euro/Gehe	Erythromycin	1705038-01	2
Euro/Krieger	Erythromycin	1607038-01	1
Euro/Krieger	Erythromycin	1906032-01	2
Euro/Phönix	Erythromycin	1705038-02	1
Euro/Phönix	Erythromycin	1811019-01	1
Euro	Erythromycin	1308016-02	1
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-01	1
euroct/gehe	Erythromycin	1308016-02	2
Euroct/Gehe	Erythromycin	1409019-01	2
Europharm/Otto	Erythromycin	1106036-05	2
EuroTOC / Noweda	Erythromycin	1409019-02	1
EurPS	Erythromycin	1409019-02	3
fagr	Erythromycin	13A02-N06	1
Fagron	Erythromycin		6
Fagron	Erythromycin	11D13-N09	2
Fagron	Erythromycin	11J06-N05	2
Fagron	Erythromycin	11J06-No5	1
Fagron	Erythromycin	1205036-01	1
Fagron	Erythromycin	12E24-N04	14
Fagron	Erythromycin	12E24-No4	1
Fagron	Erythromycin	12J30-N01	13
Fagron	Erythromycin	13175503	1
Fagron	Erythromycin	13175602	1
Fagron	Erythromycin	13175608	1
Fagron	Erythromycin	13175803	1
Fagron	Erythromycin	13175810	1
Fagron	Erythromycin	13A02N06	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N06	9
Fagron	Erythromycin	13A02-N-06	1
Fagron	Erythromycin	13A02-N060571/680	1
Fagron	Erythromycin	13A02-No6	1
Fagron	Erythromycin	13d30-n01	1
Fagron	Erythromycin	13D30N01	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N01	23
Fagron	Erythromycin	13D30-N01003/456	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010278/730	1
Fagron	Erythromycin	13D30-N010336/730	1
Fagron	Erythromycin	13f12-n21	1
Fagron	Erythromycin	13F12-N21	24
Fagron	Erythromycin	13H22-N07	7
Fagron	Erythromycin	13H22-N070126/246	1
Fagron	Erythromycin	13H22-N070228/246	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01_308790	1
Fagron	Erythromycin	14/30B01300060	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-300060	3
Fagron	Erythromycin	14/30B0130050	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308189	2
Fagron	Erythromycin	14/30-B01-308789	3
Fagron	Erythromycin	1409019-02	5
Fagron	Erythromycin	1430B01300059	1
Fagron	Erythromycin	1430-b01-300060	1
Fagron	Erythromycin	1430B01303884	1
Fagron	Erythromycin	1430-B01-303884	1
Fagron	Erythromycin	1430-B01-308789	1
Fagron	Erythromycin	14806-B35-290874	1
Fagron	Erythromycin	14B06-35-290873	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290866	4
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-290872	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290872	5
Fagron	Erythromycin	14B06-B35290873	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290873	4
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290874	3
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-290875	8
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293508	2
Fagron	Erythromycin	14b06-b35-293509	1
Fagron	Erythromycin	14B06-B35-293509	7
Fagron	Erythromycin	14b06b5293508	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293487	1
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293488	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293490	2
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-293511	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-296464	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B02-300061	3
Fagron	Erythromycin	14F13-B12-300061	1
Fagron	Erythromycin	14I30B01	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01	5
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-3000060	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300050	2
Fagron	Erythromycin	14i30b01-300059	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300060	2
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300062	3
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-300063	1
Fagron	Erythromycin	14i30-b01-303884	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-303884	7
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-306927	3
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308188	4
Fagron	Erythromycin	14I30B01308189	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308189	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-308789	1
Fagron	Erythromycin	14i30-b01-311166	1
Fagron	Erythromycin	14I30-B01-311166	2
Fagron	Erythromycin	1508034-01	2
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-329158	1
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-339487	2
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-341875	1
Fagron	Erythromycin	16/24-B10-341876	1
Fagron	Erythromycin	16079208	1
Fagron	Erythromycin	16079608	1
Fagron	Erythromycin	16G06_B03_324466	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03	11
Fagron	Erythromycin	16G06-B03_0003	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324462	3
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-324463	2
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324463	12
Fagron	Erythromycin	16G06-B03324464	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324464	13
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324465	7
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324466	7
Fagron	Erythromycin	16G06B03-329149	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329149	4
Fagron	Erythromycin	16g06-b03-329150	1
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329150	6
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329152	2
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-329157	6
Fagron	Erythromycin	16G06-B03-324463	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	16G08-B03	1
Fagron	Erythromycin	16J24_B10_339487	1
Fagron	Erythromycin	16j24-b10	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10	8
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329154	3
Fagron	Erythromycin	16j24-b10-329155	1
Fagron	Erythromycin	16J24-b10-329155	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329155	4
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329156	10
Fagron	Erythromycin	16j24-b10-329158	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-329158	3
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-336735	7
Fagron	Erythromycin	16j24-b10-336736	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-336736	4
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-3367363	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10338558	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-338558	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-338559	1
Fagron	Erythromycin	16j24-b10-339487	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-339487	9
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-339488	3
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-341875	7
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-341876	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-341877	1
Fagron	Erythromycin	16-j24-B10-346206	1
Fagron	Erythromycin	16J24-B10-346206	4
Fagron	Erythromycin	16J25-B10-329155	1
Fagron	Erythromycin	1705038-01	3
Fagron	Erythromycin	17088005	1
Fagron	Erythromycin	17088211	1
Fagron	Erythromycin	17088402	1
Fagron	Erythromycin	18096205	1
Fagron	Erythromycin	18096208	2
Fagron	Erythromycin	1811019-01	1
Fagron	Erythromycin	18f01-b0a-353587	1
Fagron	Erythromycin	18F05	1
Fagron	Erythromycin	18F058-B01-352501	1
Fagron	Erythromycin	18f05-b01	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01	6
Fagron	Erythromycin	18F-05-B01	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350897	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350906	11
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350907	5
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-350908	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350908	9
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-350909	2
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-352500	6
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-352501	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-352501	3
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-35358	1
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-353586	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353586	8
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353587	8
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-353588	3
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-35387	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-354817	2
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-354818	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-355773	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-356076	1
Fagron	Erythromycin	18f05-b01-356705	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-356705	5
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-356706	2
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-356707	6
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-358087	4
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-358088	7
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-358362	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-3586707	1
Fagron	Erythromycin	18F05-b01-359011	1
Fagron	Erythromycin	18F05-B01-359011	1
Fagron	Erythromycin	19C21	1
Fagron	Erythromycin	19C21_B03_361400	1
Fagron	Erythromycin	19C21_B03_361402	1
Fagron	Erythromycin	19C21_B03B19	1
Fagron	Erythromycin	19c21b03	1
Fagron	Erythromycin	19C21-B03	10
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-0003	1
Fagron	Erythromycin	19c21b03361400	1
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361400	13
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361401	7
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361402	11
Fagron	Erythromycin	19c21b03361724	1
Fagron	Erythromycin	19C21B03361724	2
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361724	14
Fagron	Erythromycin	19C21-B03361725	1
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361725	8
Fagron	Erythromycin	19C21-B03-361726	2
Fagron	Erythromycin	19C21-BO3-361726	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02	7
Fagron	Erythromycin	19L-18F02	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-3677	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-367776	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-367777	9
Fagron	Erythromycin	19L18F02367778	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-367778	6
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-367779	9
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-36778	2
Fagron	Erythromycin	19L18F02367780	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-367780	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-3677803	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-367783	1
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-367784	3
Fagron	Erythromycin	19L18-F02-368758	5
Fagron	Erythromycin	19L18-F02P-200319-4	1
Fagron	Erythromycin	19L18-FO2	1
Fagron	Erythromycin	19L18-FO2-367776	1
Fagron	Erythromycin	19L18-FO2-367778	1
Fagron	Erythromycin	19L18-Fo2-367779	1
Fagron	Erythromycin	19L18-FO2-367779	3
Fagron	Erythromycin	19L18-FO2-368758	1
Fagron	Erythromycin	20107-F06	1
Fagron	Erythromycin	20107F06373880	1
Fagron	Erythromycin	20107-F06-373880	1
Fagron	Erythromycin	20107-F06375516	1
Fagron	Erythromycin	20E18-F01-371571	1
Fagron	Erythromycin	20E18-F05-371563	6
Fagron	Erythromycin	20E18-F05-371564	3
Fagron	Erythromycin	20E18-F05371565	3
Fagron	Erythromycin	20E18-F05-371565	5
Fagron	Erythromycin	20E18-F05-371566	4
Fagron	Erythromycin	20E18-F06	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Erythromycin	20E18F06371570	1
Fagron	Erythromycin	20E18-F06-371570	1
Fagron	Erythromycin	20E18-F06-371571	5
Fagron	Erythromycin	20e18-F06-371572	1
Fagron	Erythromycin	20E18-F06-371572	2
Fagron	Erythromycin	20E18-F06-371573	1
Fagron	Erythromycin	20E18-F06-372103	1
Fagron	Erythromycin	20E18-F06-372104	14
Fagron	Erythromycin	20E18-F06	1
Fagron	Erythromycin	20I07-F06-373880	1
Fagron	Erythromycin	20I07-F06-375516	4
Fagron	Erythromycin	20I07-F06-375516	1
Fagron	Erythromycin	20I17-F06-375516	1
Fagron	Erythromycin	21A26-F01-376730	2
Fagron	Erythromycin	21A26-F01376731	1
Fagron	Erythromycin	21A26-F01-376731	1
Fagron	Erythromycin	21a26-f01-376732	1
Fagron	Erythromycin	21A26-F01-376732	5
Fagron	Erythromycin	21A26-FO1-376732	1
Fagron	Erythromycin	220401E	1
Fagron	Erythromycin	22102001	1
Fagron	Erythromycin	2OE18-F06-372104	1
Fagron	Erythromycin	3000-50	1
Fagron	Erythromycin	300059	1
Fagron	Erythromycin	3D2000P	1
Fagron	Erythromycin	4212E-01362	1
Fagron	Erythromycin	510211362	1
Fagron	Erythromycin	700770-0002	1
Fagron	Erythromycin	700770-0007P-190312	1
Fagron	Erythromycin	CEFEB001E18	1
Fagron	Erythromycin	cepb001e18	1
Fagron	Erythromycin	CEPEB001E18	2
Fagron	Erythromycin	CEPEB003D20P	2
Fagron	Erythromycin	CEPEB032B19	1
Fagron	Erythromycin	cepeb039g20p	1
Fagron	Erythromycin	CEPEB084A21	1
Fagron	Erythromycin	E-030613-1	1
Fagron	Erythromycin	E18F06-372104	1
Fagron	Erythromycin	E-250213-2	1
Fagron	Erythromycin	EB022E14	2
Fagron	Erythromycin	EB032J13	4
Fagron	Erythromycin	EB068/14	1
Fagron	Erythromycin	EB06814	1
Fagron	Erythromycin	EB078B13	1
Fagron	Erythromycin	EBS/1201-008	2
Fagron	Erythromycin	F02-3677709	2
Fagron	Erythromycin	F02-3677803	1
Fagron	Erythromycin	F02-3677804	6
Fagron	Erythromycin	F05-3715606	1
Fagron	Erythromycin	F06-3715700	3
Fagron	Erythromycin	F06-3721004	3
Fagron	Erythromycin	F06-3755106	2
Fagron	Erythromycin	FO6-3715701	1
Fagron	Erythromycin	OEBA/0010516	2
Fagron	Erythromycin	OEBA/0020516	2
Fagron	Erythromycin	P-26041922/356705	1
Fargon/GEHE	Erythromycin	19C21-B03	1
Fargon/Gehe	Erythromycin	19C21-B03-361725	1
Fargon/GEHE	Erythromycin	19C21-B03-361725	1
Fargon/Noweda	Erythromycin	18F05-B01-356705	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon/Phoenix	Erythromycin	18F05-B01-358088	2
Fargon/Sanacorp	Erythromycin	16J24-B10-329158	1
Fargon	Erythromycin	19c21-b03-361725	1
Fargron / Gehe	Erythromycin	18F05-B01-350907	1
Fiebig	Erythromycin	1409019-02	1
Fiebig	Erythromycin	1607038-02	1
Fiebig	Erythromycin	1705038	1
Fiebig	Erythromycin	17088005	2
Fiebig	Erythromycin	19L18-F02-367780	1
Fiebig05.2021	Erythromycin	1607038-02	1
Finteler Apotheke	Erythromycin	1607038-02	1
Gatt-Koller	Erythromycin	1803029	2
GEHE 21.05.2014	Erythromycin	1308016-01	1
Gehe amax	Erythromycin	16079213	1
Gehe/ EuRho	Erythromycin	2010014-01	2
Gehe/EuRho	Erythromycin	2002018-01	1
Gehe	Erythromycin	1106036-05	1
Gehe	Erythromycin	11D13-N09	1
Gehe	Erythromycin	12152105	1
Gehe	Erythromycin	12152108	1
Gehe	Erythromycin	12E24-N04	1
Gehe	Erythromycin	1308016-01	1
Gehe	Erythromycin	1308016-02	1
Gehe	Erythromycin	13189001	2
Gehe	Erythromycin	13F12-N21	1
Gehe	Erythromycin	140901901	1
Gehe	Erythromycin	1409019-01	3
Gehe	Erythromycin	1409019-02	1
Gehe	Erythromycin	15042603	1
Gehe	Erythromycin	15042705	1
Gehe	Erythromycin	150803401	1
Gehe	Erythromycin	1508034-01	1
Gehe	Erythromycin	15245004	1
Gehe	Erythromycin	1607038-01	2
gehe	Erythromycin	1607038-02	2
Gehe	Erythromycin	1607038-02	5
Gehe	Erythromycin	16079204	1
GEHE	Erythromycin	16079208	1
Gehe	Erythromycin	16079209	1
GEHE	Erythromycin	16079213	2
Gehe	Erythromycin	16079505	1
Gehe	Erythromycin	16079510	1
GEHE	Erythromycin	16079512	1
GEHE	Erythromycin	16079609	2
Gehe	Erythromycin	16G06-B03	1
Gehe	Erythromycin	16J24-B10-336735	1
Gehe	Erythromycin	1705038-02	1
Gehe	Erythromycin	1705038-03	1
GEHE	Erythromycin	17088008	1
Gehe	Erythromycin	17088010	1
GEHE	Erythromycin	17088203	2
Gehe	Erythromycin	17088204	1
Gehe	Erythromycin	17088210	1
Gehe	Erythromycin	18096202	1
GEHE	Erythromycin	18096210	1
Gehe	Erythromycin	180964003	1
Gehe	Erythromycin	1811019-01	1
Gehe	Erythromycin	18F05-B01-352501	1
Gehe	Erythromycin	18F05-B01-358088	1
Gehe	Erythromycin	1906032-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Erythromycin	19C21-B03-361400	1
Gehe	Erythromycin	19C21-B03-361401	1
Gehe	Erythromycin	19C21-B03-361725	2
Gehe	Erythromycin	19L18-F02-36778	1
Gehe	Erythromycin	20002259007	3
Gehe	Erythromycin	2002018-01	1
Gehe	Erythromycin	2007017-01	1
Gehe	Erythromycin	2010014-01	1
Gehe	Erythromycin	3D200P	1
Gehe	Erythromycin	f02-3677707	1
Geilenkirchen	Erythromycin	16J24B10-339488	1
Geilenkirchen	Erythromycin	17088210	2
gepepharm GmbH	Erythromycin	13175502	1
GUMO	Erythromycin	19C21-B03-361725	1
GUMO	Erythromycin	19L18-F02-3677708	1
GUMO	Erythromycin	19L18-F02-3687508	1
GUMO	Erythromycin	20E18-F06	1
GUMO	Erythromycin	F02-3677708	1
Gutenberg-Apotheke	Erythromycin	13175608	1
Hedinger	Erythromycin	15245002	2
Ichthyol-Gesellschaft	Erythromycin	161020E/1607038-01	1
Jenapharm/Phönix	Erythromycin	1607036-01	1
JENNE	Erythromycin	18096202	2
Kehr	Erythromycin	1705038-01	1
Klenk	Erythromycin	EB068I14	1
Klosterring	Erythromycin	CEPEB001E18	1
Krieger	Erythromycin	16G06-B03-329150	1
Krieger	Erythromycin	16J24-B10-336735	1
Krieger	Erythromycin	16J24-B10-341876	1
Krieger	Erythromycin	3402	1
L12	Erythromycin	18096203	1
L30	Erythromycin	17088208	1
Lamotte	Erythromycin	18096406	1
Midas	Erythromycin	16079609	1
Mikrobiell	Erythromycin	1705038-01	1
Nachprüfung	Erythromycin	13175810	1
Noweda 23.08.2019	Erythromycin	1811019-01	1
Noweda/Euro	Erythromycin	1607038-01	2
Noweda/Fragron	Erythromycin	18F05-B01-359011	1
Noweda/Gehe	Erythromycin	14B06-B35-293508	1
Noweda	Erythromycin	11195411	2
Noweda	Erythromycin	11195413	1
Noweda	Erythromycin	12152108	2
Noweda	Erythromycin	12152201	1
Noweda	Erythromycin	12E24-N04	1
Noweda	Erythromycin	130801602	2
Noweda	Erythromycin	13175603	2
Noweda	Erythromycin	13175608	1
Noweda	Erythromycin	14044006	1
Noweda	Erythromycin	14044114	1
Noweda	Erythromycin	150803401	1
Noweda	Erythromycin	15245101	1
Noweda	Erythromycin	160703801	1
Noweda	Erythromycin	1607038-02	1
Noweda	Erythromycin	16079502	1
Noweda	Erythromycin	16079606	1
Noweda	Erythromycin	16J24-B10	1
Noweda	Erythromycin	16J24-B10-329156	1
Noweda	Erythromycin	1705038-02	2
Noweda	Erythromycin	17088001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Erythromycin	17088003	1
Noweda	Erythromycin	17088004	1
Noweda	Erythromycin	17088013	1
Noweda	Erythromycin	17088208	1
Noweda	Erythromycin	17088404	1
Noweda	Erythromycin	17088405	2
Noweda	Erythromycin	18096201	1
Noweda	Erythromycin	18096203	1
Noweda	Erythromycin	18096302	1
Noweda	Erythromycin	180964001	1
Noweda	Erythromycin	1811019-01	1
Noweda	Erythromycin	1906032-01	2
Noweda	Erythromycin	20002259004	1
Noweda	Erythromycin	20003731001	2
Noweda	Erythromycin	20003731003	1
Noweda	Erythromycin	20003731004	1
Noweda	Erythromycin	2010014-01	1
Noweda	Erythromycin	P2019/92	1
Noweda21.04.2015	Erythromycin	14044110	1
OTG/Gehe	Erythromycin	1409019-01	1
Otto Fischar	Erythromycin	16G06-B03-329150	1
Phagron	Erythromycin		1
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175604	1
PHOENIX 08.05.2014	Erythromycin	13175608	2
Phoenix 10.02.2020	Erythromycin	1906032-01	1
Phoenix 28.11.2018	Erythromycin	17088004	1
Phoenix/Cealo	Erythromycin	17088004/0918E-01362	1
Phoenix	Erythromycin	12152201	2
Phoenix	Erythromycin	13175608	1
Phoenix	Erythromycin	14044106	1
Phoenix	Erythromycin	15042609	1
Phoenix	Erythromycin	15042811	1
Phoenix	Erythromycin	16079501	1
Phoenix	Erythromycin	1705038-01	1
Phoenix	Erythromycin	17088403	1
Phoenix	Erythromycin	18096205	1
Phoenix	Erythromycin	18096302	1
Phoenix	Erythromycin	180964003	1
Phoenix	Erythromycin	18096401	2
Phoenix	Erythromycin	1906032-01	2
PHOENIX	Erythromycin	19C21-B03	1
Phoenix	Erythromycin	20003731001	1
Phoenix	Erythromycin	20003731004	4
Phoenix	Erythromycin	2002018-01	1
Phoenix	Erythromycin	2007017-01	1
Phoenix	Erythromycin	201001501	1
Phoenix	Erythromycin	3104	1
Phoenix	Erythromycin	3207	1
Phönix WE: 23.09.17 E...	Erythromycin	16079604	1
Phönix Gotha	Erythromycin	18096303	1
Phönix Gotha	Erythromycin	18096403	1
Phönix WE:30.07.2016 ...	Erythromycin	15245101	1
Phönix	Erythromycin	1205036-02	1
Phönix	Erythromycin	121427016	1
Phönix	Erythromycin	14044201	1
Phönix	Erythromycin	14B06-B35	1
Phönix	Erythromycin	14F13-B02-293511	1
phönix	Erythromycin	15042611	1
phönix	Erythromycin	15042813	1
Phönix	Erythromycin	15042813	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Erythromycin	15245101	1
phönix	Erythromycin	16079203	1
Phönix	Erythromycin	16079205	1
Phönix	Erythromycin	16079210	1
Phönix	Erythromycin	1705038-01	1
Phönix	Erythromycin	1705038-03	1
Phönix	Erythromycin	17088002	1
Phonix	Erythromycin	17088005	1
Phönix	Erythromycin	17088301	1
Phönix	Erythromycin	17088306	1
Phönix	Erythromycin	17088404	1
Phönix	Erythromycin	1811019-01	3
PHÖNIX	Erythromycin	1906032	1
Phönix	Erythromycin	1906032-01	1
Phönix	Erythromycin	19118-F02-367779	1
Phönix	Erythromycin	200952209	1
PHÖNIX	Erythromycin	2010014-01	1
Rondell Apotheke	Erythromycin	15042803	1
Röntgen	Erythromycin	1811019-01	4
Röntgen	Erythromycin	2002018-01	2
Röntgen	Erythromycin	2007017-01	1
Sanacopr	Erythromycin		1
Sanacorp/apo-ident	Erythromycin	1705038-03	1
Sanacorp/EuRho	Erythromycin	17088306	1
Sanacorp	Erythromycin		1
Sanacorp	Erythromycin	1106036-04	1
Sanacorp	Erythromycin	1205035-02	1
Sanacorp	Erythromycin	12152202	1
Sanacorp	Erythromycin	12156208	1
Sanacorp	Erythromycin	1308016-01	1
Sanacorp	Erythromycin	1308016-02	1
Sanacorp	Erythromycin	13H22-N07	1
Sanacorp	Erythromycin	1409019-01	1
Sanacorp	Erythromycin	16J24-B10	2
Sanacorp	Erythromycin	16J24B10-338559	1
Sanacorp	Erythromycin	1705038-03	1
Sanacorp	Erythromycin	17088002	1
Sanacorp	Erythromycin	17088010	1
Sanacorp	Erythromycin	170880403	1
Sanacorp	Erythromycin	17088203	2
Sanacorp	Erythromycin	17088302	1
Sanacorp	Erythromycin	17088402	1
Sanacorp	Erythromycin	17088404	1
Sanacorp	Erythromycin	18096204	1
Sanacorp	Erythromycin	18096210	1
Sanacorp	Erythromycin	18096404	1
Sanacorp	Erythromycin	18096405	1
sanacorp	Erythromycin	18096406	1
Sanacorp	Erythromycin	181101901	1
Sanacorp	Erythromycin	18F05-B01-350908	2
Sanacorp	Erythromycin	1906032-01	1
Sanacorp	Erythromycin	19C21-B03	1
Sanacorp	Erythromycin	20071017-01	1
Sanacorp	Erythromycin	20E18-F06-3721004	1
Sanacorp	Erythromycin	31K190P	1
Sanacorp	Erythromycin	59/AKD51	1
Sanacorp	Erythromycin	60/AKD52	1
Sanacorp;19.03.15;30,50EUR	Erythromycin	1409019-01	1
SM Biomed Sdn	Erythromycin	18096405	1
SM Biomed/Noweda	Erythromycin	EBD/20-003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
SM Biomed/Phoenix	Erythromycin	EBD/18-003	2
Spangro	Erythromycin	16079205	1
Spangro	Erythromycin	16G06-B-03-329151	1
Spangro_21.05.2019	Erythromycin	1705038-03	1
Unisan	Erythromycin	140901902	1
VDL	Erythromycin	11195407	1
VDL	Erythromycin	160703801	1
Wolff/AHD	Erythromycin	15245004	1

- 177 953 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 834 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Erythromycin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	133 241
Typ B	0	657	11	146 006
Typ C	0	4650	125	177 953

Die Substanz/Substanzgruppe *Erythromycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	98,3533 % (> 97,9042 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,3822 % (> 97,3194 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21056	21890	10,75	120,43
21323	22438	6,01	121,39
21651	21651	0,00	136,98
21669	21651	14,58	127,35
21890	21890	0,00	122,97
22438	22438	0,00	122,97
22832	22832	0,00	120,62
23438	23438	0,00	120,23
24420	24420	0,00	138,18

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estradiolbenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20098-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolbenzoat; Estradioli benzoas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Estradiolbenzoat	6	4	118

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Estradiol-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ethinylestradiol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	181,69	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218	40	20150415
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254	40	20180614*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	21290	40	1507405
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869	60	0000010566
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009	21869SI	60	0000010566
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889	40	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	20889SI	60	20120817
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257	40	20140327
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	21257SI	60	20140327

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 261 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.
- 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	Estradiolbenzoat	13277607	21324	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	2001032	25113	40
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	23218SI†	40
Caelo	Estradiolbenzoat	181444	24254SI†	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004	22873SI	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033	24139SI	40
Euro OTC	Estradiolbenzoat	2001032	25113SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 314 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 672 Spektren von 428 *Apo-Ident*-Kunden aus 126 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 117 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 07.06.13 ek: 24,14EUR	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
AHC	Estradiolbenzoat	18144408	1
AHD	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1
AHD	Estradiolbenzoat	1611004-02	1
AHD	Estradiolbenzoat	18144404	1
aliance healthcare 5.12...	Estradiolbenzoat	10118576	1
Alliance Healthcare	Estradiolbenzoat	1301006-01	1
apo-ident	Estradiolbenzoat	18144405	1
Bayer Pharma AG / Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02	1
Bayer Pharma/Noweda	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	1
Bayer-Schering	Estradiolbenzoat	1007037-03	1
Caelo	Estradiolbenzoat		4
Caelo	Estradiolbenzoat	10124909	5
Caelo	Estradiolbenzoat	10124912	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124915	2
Caelo	Estradiolbenzoat	10124918	2
Caelo	Estradiolbenzoat	10124919	1
Caelo	Estradiolbenzoat	10124921	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1100417	1
Caelo	Estradiolbenzoat	111004-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1149	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	12255904	10
Caelo	Estradiolbenzoat	12255905	10
Caelo	Estradiolbenzoat	1301006-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	13276401	6
Caelo	Estradiolbenzoat	13277602	8
Caelo	Estradiolbenzoat	13277603	2
Caelo	Estradiolbenzoat	13277605	3
Caelo	Estradiolbenzoat	13277607	3
Caelo	Estradiolbenzoat	1401001-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1412033-02	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1507009-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1507806	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15078602	8

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolbenzoat	15078603	22
Caelo	Estradiolbenzoat	15078604	21
Caelo	Estradiolbenzoat	15078606	6
Caelo	Estradiolbenzoat	15078608	15
Caelo	Estradiolbenzoat	15078609	1
Caelo	Estradiolbenzoat	150918EB	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10B04305523	1
Caelo	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	2
Caelo	Estradiolbenzoat	16003701	7
Caelo	Estradiolbenzoat	16003702	6
Caelo	Estradiolbenzoat	16003707	20
Caelo	Estradiolbenzoat	1611004-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1611004-02	2
Caelo	Estradiolbenzoat	17357602	7
Caelo	Estradiolbenzoat	17357604	2
Caelo	Estradiolbenzoat	17357605	12
Caelo	Estradiolbenzoat	1814404	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1814405	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1814408	1
Caelo	Estradiolbenzoat	18144402	23
Caelo	Estradiolbenzoat	18144404	16
Caelo	Estradiolbenzoat	18144405	27
Caelo	Estradiolbenzoat	18144406	16
Caelo	Estradiolbenzoat	18144406P-191101-1	1
Caelo	Estradiolbenzoat	18144408	21
Caelo	Estradiolbenzoat	181444404	1
Caelo	Estradiolbenzoat	181444405	1
Caelo	Estradiolbenzoat	181444406	1
Caelo	Estradiolbenzoat	1844406	1
Caelo	Estradiolbenzoat	200000164001	2
Caelo	Estradiolbenzoat	20000164001	31
Caelo	Estradiolbenzoat	2000016401	1
Caelo	Estradiolbenzoat	2000164001	1
Caelo	Estradiolbenzoat	2001032-01	1
Caelo	Estradiolbenzoat	21000145001	8
Caelo	Estradiolbenzoat	21000145003	3
Caelo	Estradiolbenzoat	21004177003	3
Caelo	Estradiolbenzoat	2112104	1
Caelo	Estradiolbenzoat	6091305	1
Caelo	Estradiolbenzoat	81403700	1
Caelo	Estradiolbenzoat	84303830	2
Caelo	Estradiolbenzoat	92137389	1
Caelo	Estradiolbenzoat	eucerin	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Estradiolbenzoat	18144404	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Estradiolbenzoat	18144404	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Estradiolbenzoat	21000145001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Estradiolbenzoat	18144405	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Estradiolbenzoat	18144405	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Estradiolbenzoat	18144406	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Estradiolbenzoat	20000164001	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Estradiolbenzoat	20000164001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Estradiolbenzoat	20000164001	1
Caesar & Loretz GmbH/no...	Estradiolbenzoat	18144402	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Estradiolbenzoat	21000145001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Estradiolbenzoat	20000164001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Estradiolbenzoat	18144404	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	17357605	4
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	18144402	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	18144405	10
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	18144406	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	18144408	4
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	20000164001	3
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	21000145001	4
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolbenzoat	21000145003	1
Caesar & Loretz	Estradiolbenzoat	17357605	1
Caesar / Gehe	Estradiolbenzoat	16003707	1
Caesar L / Sanacorp	Estradiolbenzoat	18144408	1
Caesar&Lorenz / Gehe	Estradiolbenzoat	18144405	1
Caesar&Lorenz	Estradiolbenzoat	21000145001	1
Cealo/Noweda	Estradiolbenzoat	18144405	1
EuRho/Sanacorp	Estradiolbenzoat	1201019-02	1
EuRho	Estradiolbenzoat	84303830	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1007037-02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-01	7
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1201019-02	9
Euro OTC	Estradiolbenzoat	121019-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	130100601	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-01	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1301006-02	11
Euro OTC	Estradiolbenzoat	14010001-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1401001-01	10
Euro OTC	Estradiolbenzoat	140101-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-01	9
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1412033-02	6
Euro OTC	Estradiolbenzoat	150700901	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1507009-01	15
Euro OTC	Estradiolbenzoat	16003707	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-01	11
Euro OTC	Estradiolbenzoat	161100402	2
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-02	19
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1611004-028638831	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	16110047-02	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	16111004-01	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	1807161	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	2001032-01	8
Euro OTC	Estradiolbenzoat	8011422	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	83101340	1
Euro OTC	Estradiolbenzoat	84303830	2
EURO Pharma	Estradiolbenzoat	84303830	1
Euro/Krieger	Estradiolbenzoat	1611004-02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	11H01-N12	1
Fagron	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12D20N06	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N02	3
Fagron	Estradiolbenzoat	12H02-N052	1
Fagron	Estradiolbenzoat	12L14-N02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13/11-N01	2
Fagron	Estradiolbenzoat	13C15-B07-288645	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	13I11-N01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	1412033-01	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14820-B02-294949	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02	3
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-2920001	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-292001	6
Fagron	Estradiolbenzoat	14b20-b02-294949	1
Fagron	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	3
Fagron	Estradiolbenzoat	15c10-b04-305523	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15C10-B04-305523	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolbenzoat	15E08-B08	1
Fagron	Estradiolbenzoat	15E08-B08-311705	12
Fagron	Estradiolbenzoat	17357602	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01-B05-3434714	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01B05343714	1
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01-B05-343714	4
Fagron	Estradiolbenzoat	17L01-B05-348601	1
Fagron	Estradiolbenzoat	20D16-F08-370349	1
Fagron	Estradiolbenzoat	2x12L14-N02	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403680	1
Fagron	Estradiolbenzoat	81403690	2
Fagron	Estradiolbenzoat	83101340	2
Fagron	Estradiolbenzoat	84303830	1
Fagron	Estradiolbenzoat	84303840	1
Fargon/AHD	Estradiolbenzoat	15E08-B08-311705	2
Fiebig	Estradiolbenzoat	20000164001	1
Finze	Estradiolbenzoat	1003040-01	2
Gehe	Estradiolbenzoat	11L23-N01	1
Gehe	Estradiolbenzoat	15078606	1
GEHE	Estradiolbenzoat	15078609	1
Gehe	Estradiolbenzoat	17L01-B05-343714	1
Gehe	Estradiolbenzoat	18144405	2
Gehe	Estradiolbenzoat	18144408	1
GUMO	Estradiolbenzoat	21000145001	1
Kehr	Estradiolbenzoat	18144404	1
Klenk	Estradiolbenzoat	8(18144402)	1
Krieger	Estradiolbenzoat	3401	1
Nachprüfung	Estradiolbenzoat	123456	1
Noweda	Estradiolbenzoat	13277603	1
Noweda	Estradiolbenzoat	15078608	1
Noweda	Estradiolbenzoat	18144402	1
Noweda	Estradiolbenzoat	21000145001	1
Phoenix 1.10.2018	Estradiolbenzoat	17357602	1
Phoenix WE:20.11.17 1g/...	Estradiolbenzoat	16003702	1
Phoenix/Cealo	Estradiolbenzoat	1611004-01	1
Phoenix	Estradiolbenzoat	15078608	1
Phoenix	Estradiolbenzoat	18144402	1
Phoenix	Estradiolbenzoat	20d16-f08-373007	1
Phoenix	Estradiolbenzoat	8638831	1
phönix	Estradiolbenzoat	14B20-B02-294949	1
Phönix	Estradiolbenzoat	16003707	2
Sanacorp 04.07.19 Ek: 1...	Estradiolbenzoat	18144404	1
Sanacorp	Estradiolbenzoat	10/AKD24	1
sanacorp	Estradiolbenzoat	15078604	1
Sanacorp	Estradiolbenzoat	17L01-B05	2
Sanacorp	Estradiolbenzoat	17L01-B05-343714	1
Sanacorp	Estradiolbenzoat	1814402	1
Valdepharm/Phoenix	Estradiolbenzoat	ESB002-3E	1
VDl 16.10.14 12,70 euro	Estradiolbenzoat		1
VDL	Estradiolbenzoat	1507009-01	1
WE:Phönix 21.09.2012	Estradiolbenzoat	12B08-N05	1

- 182 056 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 498 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolbenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	360	0	146 314
Typ C	0	666	6	182 056

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolbenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,1071 % (> 98,6607 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20889	21290	10,58	219,57
21257	21290	4,48	218,23
21290	21290	0,00	216,78
21869	21869	0,00	217,94
23218	21869	10,28	219,37
24254	24254	0,00	216,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estradiol-Hemihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20497-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiol-Hemihydrat; Estradiolum hemihydricum; Oestradiolum hemihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Estradiol-Hemihydrat	11	23	131

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ethinylestradiol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Riboflavinphosphat-Natrium	69,93	–
⋮	⋮	⋮
Estriol	>50	21,11
Bacitracin	>50	42,61
Polymyxin-B-sulfat	>50	47,60
Amphotericin B	>50	55,76
Riboflavin	>50	58,48
Cyanocobalamin	>50	59,28
Colistinsulfat	>50	60,19
Nystatin	>50	65,95
Triamcinolon, mikronisiert	>50	75,20
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	95,80
Calciumglycerophosphat	>50	108,46
Methylcobalamin	>50	130,68
Selenhefe	>50	130,81
Calciumpantothenat	>50	149,13
Gelatine, weiß	>50	180,68
Scopolaminhydrobromid	>50	184,68

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
SyrSpend® SF Alka	>50	193,12
Tosylchloramid-Natrium	>50	204,91
Natriumhyaluronat	>50	209,44
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	223,14
Reisstärke	>50	302,41
Oxalsäure	>50	352,27
Maisstärke	>50	392,58
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	469,00
SyrSpend® SF pH4	>50	518,62
Weizenstärke	>50	593,94
Kartoffelstärke	>50	667,61
Fructose	>50	739,36

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiol-Hemihy...	12268016	21302	40	1410502
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21499	60	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21500	60	1510622
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21501	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21502	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21503	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21504	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21505	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21506	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21507	20	20130913
Caelo	Estradiol-Hemihy...	13285802	21508	60	1410504
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1208022-01	21291	40	20121012
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1507013	21847	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1507013	21847SI	60	1510623
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1510039	21945	60	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1510039	21945SI	89	20151103*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1601017	22307	45	20160122*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1612008	22913	40	20170117*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	1612008	22913SI	40	20170117*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	2009029	25402	40	20201012*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	2103014	25608	40	20210406*
Euro OTC	Estradiol-Hemihy...	2103014	25608SI	40	20210406*
Fagron	Estradiol-Hemihy...	14G24-B04-297404	21667	55	20140825
Fagron	Estradiol-Hemihy...	16H04-B01-328738	23184	40	20160915

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1009 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 132 692 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 2144 Spektren von 57 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.

- 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 und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339	40
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018	23431	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1710031	23779	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013	24083	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012	24086	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1809022	24319	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1808032	24322	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1905001	24639	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1906013	24772	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1910006	24973	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1911010	24983	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2002008	25108	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2002009	25109	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2002007	25114	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006023	25257	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006024	25266	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006022	25284	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2009028	25403	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2201041	25966	40
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	21263	40

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21499SI†	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21500SI†	60
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21501SI†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21502SI†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21503SI†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21504SI†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21505SI†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21506SI†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	21507SI†	20
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	170582	23339SI	30
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	181443	24257SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017	22307SI†	45
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003	22712SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	23099SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018	23431SI	30
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1710031	23779SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013	24083SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012	24086SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1809022	24319SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1808032	24322SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1905001	24639SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1906013	24772SI	39
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1910006	24973SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1911010	24983SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2002008	25108SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2002009	25109SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2002007	25114SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006023	25257SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006024	25266SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006022	25284SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2009029	25402SI†	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2009028	25403SI	40
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2201041	25966SI	40
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	23184SI†	30

- 144 530 Spektren aus insgesamt 2894 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 473 Spektren von 164 *Apo-Ident*-Kunden aus 140 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 131 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

†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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag; 12.72EUR; 7.10.2015	Estradiol-Hemihydrat	15038004	1
Bayer Pharma	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	108082101	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078104	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078105	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	11078113	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12172003	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268003	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12268012	5
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285802	4
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285804	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13285811	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038004	5
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1503801	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038010	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038014	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15038016	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385406	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385410	4
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385411	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15385415	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1601017-01	5
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	17058205	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082101	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082101P-180904-1	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082103	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082104	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18082105	6
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18144306	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18144308	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18144309	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18144314	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351946	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	19051501	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	193089002	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	193089003	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	193089007	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	193089010	3
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	193089011	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	20I18-F03-374511	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	21000148001	2
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	22101301	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Caelo	Estradiol-Hemihydrat	9248916	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Estradiol-Hemihydrat	18144309	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Estradiol-Hemihydrat	193089011	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Estradiol-Hemihydrat	193089011	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	15385415	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	18082104	4
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	18082105	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	18144306	2
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	193089002	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	193089007	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiol-Hemihydrat	21000148001	1
ESD	Estradiol-Hemihydrat	ESD-20010	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Eurho	Estradiol-Hemihydrat	2002007-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1308003-01	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1374814	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1404030-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1411024-01	4
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1504034-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1507013-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1510039-01	11
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1601017-01	10
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-01	29
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1607003-0101374814	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008_01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1612008-01	26
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1705018-01	21
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	17058205	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802012-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1802013-01	3
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1808032-01	21
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1809022-01	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	180902202	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1809022-02	5
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1906013-01	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1910006-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	1911010-01	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2002009-01	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006022-01	11
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006023-01	10
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2006024-01	11
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2009028-01	15
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2009029	10
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2009029-01	19
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2103014-0	2
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	2103014-01	13
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	27061714	1
Euro OTC	Estradiol-Hemihydrat	701634	1
Euro/ Phönix	Estradiol-Hemihydrat	3417M-02845	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat		1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	1103140l	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11A21-N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	11H23-N02	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12F29-N03	6
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L19-N07	7
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	12L29-N07	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13E07-N02	4
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13k22n01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	13K22-N01	5
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297402	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297404	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297405	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-297406	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	14G24-B04-302446	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308190	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-308568	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-312068	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-319032	4
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12-B01-322022	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12B01326783	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16D12-B01-326783	5
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-328738	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-328738	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-334200	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-334200	4
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-334592	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16h04-b01-337595	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-33795	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01-339490	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	1802012-01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	1802013-01	3
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351789	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351790	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-351946	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-354821	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-355586	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-357641	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-359015	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18B01360269	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-363586	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01-363587	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	20b07-f02-369199	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	20I18-F03-374511	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	302446	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	83100820	2
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201170	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	84201560	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9G07N01	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	9J27-N05	1
Fagron	Estradiol-Hemihydrat	UN80044	1
Fargon	Estradiol-Hemihydrat	2B07-369198	1
Fargon	Estradiol-Hemihydrat	B01-3635806	1
Fargon	Estradiol-Hemihydrat	f02-3691908	1
Fargron/ Sanacorp	Estradiol-Hemihydrat	14G24-b04-297402	1
Fiebig	Estradiol-Hemihydrat	16H04-B01	1
Gatt-Koller	Estradiol-Hemihydrat	1801604	2
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	15038016	1
Gehe	Estradiol-Hemihydrat	82404160	1
Henry Lamotte/AHD	Estradiol-Hemihydrat	18082101	1
La Chandra /Noweda	Estradiol-Hemihydrat	210301401	1
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	12268008	1
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	15038004	1
Noweda	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01_351946	1
phönix	Estradiol-Hemihydrat	13285802	1
Röntgen	Estradiol-Hemihydrat	18082105	1
Röntgen	Estradiol-Hemihydrat	193089002	1
Sanacorp /Fargron	Estradiol-Hemihydrat	15D01-B02-312068	1
Sanacorp	Estradiol-Hemihydrat	15038010	1
Sanacorp	Estradiol-Hemihydrat	18F18-B01	1
Symbiotec/Phoenix	Estradiol-Hemihydrat	20/18-F03	1

- 182 255 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 481 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiol-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1009	0	132 692
Typ B	0	2144	0	144 530
Typ C	0	472	1	182 255

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiol-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,4054 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,7201 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7886 % (> 99,1543 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21291	21945	4,89	108,84
21302	21302	0,00	124,52
21499	21847	6,49	104,29
21500	21500	0,00	98,36
21501	21302	5,61	120,29
21502	21302	5,72	118,79
21503	21302	10,85	118,53
21504	21302	6,79	119,73
21505	21302	9,67	118,20
21506	21945	10,01	112,30
21507	21302	5,96	123,45
21508	21508	0,00	129,30
21667	21945	2,95	110,68
21847	21847	0,00	104,36
21945	21945	0,00	113,05
22307	22307	0,00	116,88

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22913	22913	0,00	117,94
23184	22307	4,29	121,02
25402	25402	0,00	119,41
25608	25608	0,00	115,71

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estradiolvalerat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20330-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estradiolvalerat; Estradioli valeras; Oestradiolum valerianicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Estradiolvalerat	5	3	112

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiol-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ethinylestradiol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	113,62	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411	60	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21411SI	45	1410503

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416	120	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21416SI	45	1510624
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21424	60	1410503
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426	20	20130920
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989	60	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	15194802	21989SI	30	20150708
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056	40	20161221*
Caelo	Estradiolvalerat	163277	23056SI	40	20161221*
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	20651	40	20120426
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	21266	40	20120118
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294846	21646	60	20140616

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 780 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 132 921 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 347 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estradiolvalerat	180674	24030	40
Caelo	Estradiolvalerat	20002389004	25427	40
Fagron	Estradiolvalerat	20J16-F01-375199	25753	40
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21417SI†	14
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21418SI†	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21419SI†	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21422SI†	17
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21423SI†	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21425SI†	15
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	21426SI†	16
Caelo	Estradiolvalerat	180674	24030SI	40
Caelo	Estradiolvalerat	20002389004	25427SI	40
Fagron	Estradiolvalerat	20J16-F01-375199	25753SI	40

- 146 327 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 363 Spektren von 156 *Apo-Ident*-Kunden aus 121 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 112 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bayer Pharma AG	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	1
Bayer Pharma GmbH	Estradiolvalerat	82201620	1
Beiersdorf/AHD	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Caelo	Estradiolvalerat	10E07-N04	1
Caelo	Estradiolvalerat	12G05-N09	2
Caelo	Estradiolvalerat	13264001	1
Caelo	Estradiolvalerat	13264002	1
Caelo	Estradiolvalerat	13264003	1
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	1
Caelo	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	1
Caelo	Estradiolvalerat	15194808	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-805	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05	2
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-B05-305396	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10B05308851	1
Caelo	Estradiolvalerat	15c10-b05-314840	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	1
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05-321675	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327702	5
Caelo	Estradiolvalerat	16327703	2
Caelo	Estradiolvalerat	16327706	4
Caelo	Estradiolvalerat	16327709	5
Caelo	Estradiolvalerat	16327710	1
Caelo	Estradiolvalerat	16327711	3
Caelo	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	1
Caelo	Estradiolvalerat	18062402	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067402	11
Caelo	Estradiolvalerat	18067403	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067404	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067405	2
Caelo	Estradiolvalerat	18067407	7
Caelo	Estradiolvalerat	18067408	2
Caelo	Estradiolvalerat	18067409	7
Caelo	Estradiolvalerat	18067410	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067410P-181228-1	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067411	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067412	2
Caelo	Estradiolvalerat	18067413	2
Caelo	Estradiolvalerat	18067415P-190718-2	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067416	5
Caelo	Estradiolvalerat	18067417	1
Caelo	Estradiolvalerat	18067417P-200217-3	1
Caelo	Estradiolvalerat	1810013	1
Caelo	Estradiolvalerat	190615001	3
Caelo	Estradiolvalerat	190615003	1
Caelo	Estradiolvalerat	190615004	11
Caelo	Estradiolvalerat	190615007	1
Caelo	Estradiolvalerat	19061501	2
Caelo	Estradiolvalerat	19061503	2
Caelo	Estradiolvalerat	19061506	3
Caelo	Estradiolvalerat	19061507	9
Caelo	Estradiolvalerat	200004423006	1
Caelo	Estradiolvalerat	20002389002	10
Caelo	Estradiolvalerat	20002389003	5
Caelo	Estradiolvalerat	20004423001	4
Caelo	Estradiolvalerat	20004423003	3
Caelo	Estradiolvalerat	20004423006	2
Caelo	Estradiolvalerat	2000443001	1
Caelo	Estradiolvalerat	218U-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	4214U-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	5218Q-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	5315A-03259	1
Caelo	Estradiolvalerat	test	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Estradiolvalerat	20004423006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Estradiolvalerat	190615004	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Estradiolvalerat	18067409	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Estradiolvalerat	18067416	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Estradiolvalerat	19061501	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	18067416	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	18067417	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	190615004	4
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	19061503	2
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	19061507	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	20002389002	2
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	20002389003	1
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	20004423001	2
Caesar & Loretz GmbH	Estradiolvalerat	20004423006	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Estradiolvalerat	15C10-b05	1
Euro OTC	Estradiolvalerat	1606022-01	1
Faegon	Estradiolvalerat	15C10-B05-324956	2
Fagro	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	11G18-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	11J13-No9	1
Fagron	Estradiolvalerat	11k04-n04	1
Fagron	Estradiolvalerat	11K04-N04	1
Fagron	Estradiolvalerat	12A20-N10	2
Fagron	Estradiolvalerat	12D18-N02	3
Fagron	Estradiolvalerat	12G05N09	1
Fagron	Estradiolvalerat	12G05-N09	2
Fagron	Estradiolvalerat	12K05-N02	3
Fagron	Estradiolvalerat	13A07-N11	6
Fagron	Estradiolvalerat	13D16N10	1
Fagron	Estradiolvalerat	13D16-N10	4
Fagron	Estradiolvalerat	13g09-n05	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09N05	1
Fagron	Estradiolvalerat	13G09-N05	5
Fagron	Estradiolvalerat	13I13-N02	2
Fagron	Estradiolvalerat	13J13-N02	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26B02	2
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294844	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294845	3
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-294847	1
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-296348	7
Fagron	Estradiolvalerat	14E26-B02-302873	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05	2
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05_314840	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305395	6
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-305396	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-308851	8
Fagron	Estradiolvalerat	15c10-b05-309186	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-309186	3
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-313568	1
Fagron	Estradiolvalerat	15c10-b05-314840	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-314840	5
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-318405	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05321675	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-321675	10
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-324956	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10B05-326087	1
Fagron	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	5
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01_332756	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-328135	8
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-329621	1
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	5
Fagron	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	2
Fagron	Estradiolvalerat	16F09Bo1328135	1
Fagron	Estradiolvalerat	18067405	1
Fagron	Estradiolvalerat	18g05-b02	1
Fagron	Estradiolvalerat	18G05-B02	2
Fagron	Estradiolvalerat	18G05-B02-353985	13
Fagron	Estradiolvalerat	18G05-B02353986	1
Fagron	Estradiolvalerat	18G05-B02-353986	3
Fagron	Estradiolvalerat	18G5-B02-253985	1
Fagron	Estradiolvalerat	190615001	1
Fagron	Estradiolvalerat	19c10-b05-318405	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estradiolvalerat	24052014a	1
Fagron	Estradiolvalerat	27061710	1
Fagron	Estradiolvalerat	814M-03259	1
Fagron	Estradiolvalerat	82201620	1
Fagron	Estradiolvalerat	84404140	4
Fagron	Estradiolvalerat	ESVOO3-1A	1
Fagron	Estradiolvalerat	VFMOO2-1C	2
fargon/Phoenix	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	2
Frago/Gehe	Estradiolvalerat	15C10-B0508561040	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01	2
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-329621	1
Frago/Noweda	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Fragon	Estradiolvalerat	15C10-B05-5314840	1
Gehe	Estradiolvalerat	14E26-B02-296348	1
Gehe	Estradiolvalerat	14E26-B02-302872	1
Gehe	Estradiolvalerat	16327703	1
Gehe	Estradiolvalerat	16327712	1
Gehe	Estradiolvalerat	16F09-B01-332756	1
GEHE	Estradiolvalerat	16F09-B01-332757	1
Gehe	Estradiolvalerat	190615001	1
Hedinger/Noweda	Estradiolvalerat	15C10-B05	1
Noweda	Estradiolvalerat	12A20-N10	1
Noweda	Estradiolvalerat	19061506	1
Noweda	Estradiolvalerat	20002389003	1
Phoenix	Estradiolvalerat	13G09-N05	1
Phoenix	Estradiolvalerat	20002389002	1
Phoenix	Estradiolvalerat	20J16-FO1-375194	1
Phönix/Fargon	Estradiolvalerat	979-32-8	1
Phönix	Estradiolvalerat	15C10-B05-326087	1
Röntgen	Estradiolvalerat	190615004	2
Sanacorp	Estradiolvalerat	13264002	1
THC/Phönix	Estradiolvalerat	18067402	1

- 182 365 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 502 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estradiolvalerat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	780	0	132 921
Typ B	0	347	0	146 327
Typ C	0	357	6	182 365

Die Substanz/Substanzgruppe *Estradiolvalerat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2308 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,2709 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,3471 % (> 97,5207 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20651	21411	5,59	127,63
21266	21416	6,27	130,01
21411	21411	0,00	126,83
21416	21416	0,00	129,89
21417	21416	2,62	130,37
21418	21416	5,01	128,23
21419	21416	1,86	130,30
21422	21416	3,74	130,84
21423	21416	3,01	129,23
21424	21424	0,00	130,23
21425	21416	2,39	130,93
21426	21416	1,89	130,34
21646	21416	5,48	130,52
21989	21416	2,71	131,25
23056	23056	0,00	129,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Estriol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20878-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Estriol; Estriolum; Oestriolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Estriol	8	14	156

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Estriol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cholesterol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiol-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ethinylestradiol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	91,25	–
⋮	⋮	⋮
Polymyxin-B-sulfat	>50	41,22
Estradiol-Hemihydrat	>50	52,79
Bacitracin	>50	54,84
Riboflavin	>50	75,54
Colistinsulfat	>50	79,75
Amphotericin B	>50	82,41
Cyanocobalamin	>50	111,62
Triamcinolon, mikronisiert	>50	124,32
Nystatin	>50	136,97
Calciumpantothenat	>50	146,79
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	154,95
Selenhefe	>50	201,96
Tosylchloramid-Natrium	>50	206,12
Methylcobalamin	>50	226,99

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Scopolaminhydrobromid	>50	227,14
Calciumglycerophosphat	>50	230,24
Natriumhyaluronat	>50	234,11
Gelatine, weiß	>50	266,91
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	347,15
SyrSpend® SF Alka	>50	391,47
Oxalsäure	>50	442,24
Reisstärke	>50	546,30
Maisstärke	>50	582,67
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	633,86
Weizenstärke	>50	768,04
SyrSpend® SF pH4	>50	828,89
Kartoffelstärke	>50	972,82
Fructose	>50	1100,71

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Estriol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Estriol	12298706	20878	40	20121106
Caelo	Estriol	13256001	21390	55	1511155
Caelo	Estriol	13256001	21390SI	60	1511155
Caelo	Estriol	13256001	21391	60	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21392	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21393	60	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21394	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21395	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21399	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21400	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21401	20	20130821
Caelo	Estriol	13256001	21404	20	20130821
Euro OTC	Estriol	1507026	21848	60	0000010671
Euro OTC	Estriol	1507026	21848SI	60	0000010671
Euro OTC	Estriol	1509042	21939	60	20151009*
Euro OTC	Estriol	1509042	21939SI	60	20151009*
Euro OTC	Estriol	1703044	23181	40	20170502*
Fagron	Estriol	11J13-N07	21255	40	1412180
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889	40	20160711
Fagron	Estriol	16D15-B03-322957	22889SI	40	20160711
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172	40	20170301

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 855 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 132 846 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1390 Spektren von 37 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Estriol	161382	22633	40
Caelo	Estriol	2010002	25400	40
Euro OTC	Estriol	1310002-01	21292	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711	40
Euro OTC	Estriol	1610035	22850	40
Euro OTC	Estriol	1710022	23731	40
Euro OTC	Estriol	1710030	23733	40
Euro OTC	Estriol	1803011	24073	40
Euro OTC	Estriol	1903035	24604	40
Euro OTC	Estriol	2002010	25107	40
Euro OTC	Estriol	2007001	25237	40
Euro OTC	Estriol	2103007	25610	40
Euro OTC	Estriol	2107006	25706	50
Euro OTC	Estriol	2111005	25884	50
Caelo	Estriol	13256001	21391SI†	60
Caelo	Estriol	13256001	21392SI†	20
Caelo	Estriol	13256001	21394SI†	20
Caelo	Estriol	13256001	21395SI†	20
Caelo	Estriol	13256001	21399SI†	20
Caelo	Estriol	13256001	21400SI†	20
Caelo	Estriol	13256001	21401SI†	20
Caelo	Estriol	13256001	21404SI†	20
Caelo	Estriol	161382	22633SI	40
Caelo	Estriol	2010002	25400SI	40
Euro OTC	Estriol	1606044	22711SI	40

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Estriol	1610035	22850SI	40
Euro OTC	Estriol	1703044	23181SI†	40
Euro OTC	Estriol	1710022	23731SI	40
Euro OTC	Estriol	1710030	23733SI	40
Euro OTC	Estriol	1803011	24073SI	40
Euro OTC	Estriol	1903035	24604SI	40
Euro OTC	Estriol	2002010	25107SI	40
Euro OTC	Estriol	2007001	25237SI	40
Euro OTC	Estriol	2103007	25610SI	40
Euro OTC	Estriol	2107006	25706SI	50
Euro OTC	Estriol	2111005	25884SI	50
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	23172SI†	30

- 145 284 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 496 Spektren von 238 *Apo-Ident*-Kunden aus 164 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Estriol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 146 Chargen, 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	Estriol	16I19-B01-331466	1
apomix	Estriol	14077904	1
Audor Pharma	Estriol		16
Audor Pharma	Estriol	AP20780041010218E	1
Audor Pharma	Estriol	AP20780041020218E	3
Audor Pharma	Estriol	APL000036940E	1
Audor Pharma	Estriol	APL00036940E	2
Audor Pharma	Estriol	APL00037293	1
Audor Pharma	Estriol	APL00037293E	1
Aufor/AHD	Estriol		1
Bayer Pharma GmbH / Phö…	Estriol	15297804	1
Bombastus	Estriol	5128	1
Caelo	Estriol	10053206	1
Caelo	Estriol	10H30-N06	1
Caelo	Estriol	11254402	1
Caelo	Estriol	11254410	1
Caelo	Estriol	11254412	1
Caelo	Estriol	12032503	4
Caelo	Estriol	12032504	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Estriol	12032507	5
Caelo	Estriol	12298702	2
Caelo	Estriol	12298704	6
Caelo	Estriol	12298706	1
Caelo	Estriol	12298707	2
Caelo	Estriol	12H06N02	1
Caelo	Estriol	12H06-N02	1
Caelo	Estriol	13256001	1
Caelo	Estriol	13256004	9
Caelo	Estriol	14077901	1
Caelo	Estriol	14077903	2
Caelo	Estriol	14077904	9
Caelo	Estriol	1409018-01	1
Caelo	Estriol	14272101	3
Caelo	Estriol	14272104	5
Caelo	Estriol	1477904	1
Caelo	Estriol	14H29-B02-298072	3
Caelo	Estriol	14j20-b07	1
Caelo	Estriol	15008902	1
Caelo	Estriol	15028901	4
Caelo	Estriol	15028904	8
Caelo	Estriol	15028905	1
Caelo	Estriol	15297804	18
Caelo	Estriol	15297805	1
Caelo	Estriol	16/19-B01-331467	1
Caelo	Estriol	16053404	1
Caelo	Estriol	16053405	2
Caelo	Estriol	16053408	4
Caelo	Estriol	16053409	1
Caelo	Estriol	16138204	4
Caelo	Estriol	16317701	5
Caelo	Estriol	16317702	6
Caelo	Estriol	16317703	4
Caelo	Estriol	17042014B	1
Caelo	Estriol	1710030-01	2
Caelo	Estriol	17133703	2
Caelo	Estriol	17133704	9
Caelo	Estriol	17133705	3
Caelo	Estriol	17133706	21
Caelo	Estriol	17133709	6
Caelo	Estriol	17133710	8
Caelo	Estriol	17133711	6
Caelo	Estriol	1713373	1
Caelo	Estriol	1733706	1
Caelo	Estriol	17348701	17
Caelo	Estriol	17348702	9
Caelo	Estriol	17348706	10
Caelo	Estriol	17348707	8
Caelo	Estriol	18041811	1
Caelo	Estriol	18247101	4
Caelo	Estriol	19035606	3
Caelo	Estriol	19035607	9
Caelo	Estriol	19035609	2
Caelo	Estriol	20000085004	15
Caelo	Estriol	20000085006	5
Caelo	Estriol	20G10-F06-372934	1
Caelo	Estriol	24031501	1
Caelo	Estriol	27061303	1
Caelo	Estriol	9071801	1
Caesar & Loretz GmbH/ J…	Estriol	20000085006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Estriol	19035607	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Estriol	20000085006	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Estriol	20000085006	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028901	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	15028904	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	17133704	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	17348701	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	19035609	2
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	20000085004	1
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	20000085006	2
Caesar & Loretz GmbH	Estriol	21001836002	1
Caesar § Lorenz GmbH	Estriol	12298712	1
Caesar&Loretz,AHC, 19.0...	Estriol	15297804	1
Cealo/ Sanacorp	Estriol	17133706	2
Cealo/GEHE	Estriol	17348702	1
Ensbona/ Sanacorp	Estriol	16053405	1
EuRho	Estriol	1710030-01	1
Euro OTC	Estriol	1201020-01	1
Euro OTC	Estriol	1310002-01	1
Euro OTC	Estriol	1403011-01	2
Euro OTC	Estriol	1409018-01	1
Euro OTC	Estriol	15028904	1
Euro OTC	Estriol	1507026-01	1
Euro OTC	Estriol	1509042-01	3
Euro OTC	Estriol	1606044-01	14
Euro OTC	Estriol	1610035-01	5
Euro OTC	Estriol	1703044-01	1
Euro OTC	Estriol	170344-01	1
Euro OTC	Estriol	1710030-01	3
Euro OTC	Estriol	17133706	1
Euro OTC	Estriol	1803011-01	1
Euro OTC	Estriol	1903035-01	1
Euro OTC	Estriol	2002010-01	1
Euro OTC	Estriol	2007001-01	3
Euro OTC	Estriol	2010002-01	1
Euro OTC	Estriol	2010002-03	1
Euro OTC	Estriol	2103007-01	1
Euro/Phönix	Estriol	1509042-01	1
Fagron	Estriol		2
Fagron	Estriol	11D13-N11	1
Fagron	Estriol	11J13-N07	3
Fagron	Estriol	12A26-N02	2
Fagron	Estriol	12F08-N06	1
Fagron	Estriol	12H06-N02	5
Fagron	Estriol	12H06-No2	2
Fagron	Estriol	12K07-N15	2
Fagron	Estriol	13C15-N04	4
Fagron	Estriol	13D19-N02	1
Fagron	Estriol	13H28-N01	4
Fagron	Estriol	14B06-B11-291563	1
Fagron	Estriol	14b06b11291565	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-291565	1
Fagron	Estriol	14B06-B11-294565	1
Fagron	Estriol	14E13-B01-294033	1
Fagron	Estriol	14E13-B01-294034	3
Fagron	Estriol	15A15-B07-312064	2
Fagron	Estriol	15A15-B07-314241	2
Fagron	Estriol	16/19-B01-332862	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-336394	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-340536	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Estriol	16/19-B01-3430535	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-348555	1
Fagron	Estriol	16/19-B01-351346	3
Fagron	Estriol	1619B01351346	1
Fagron	Estriol	1629-b01-3363964	1
Fagron	Estriol	16D15-B03-323016	2
Fagron	Estriol	16D15-B03-323017	1
Fagron	Estriol	16I19-B01	2
Fagron	Estriol	16I19-B01-331466	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-331467	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-331468	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-332862	1
Fagron	Estriol	16I19-B01-340535	2
Fagron	Estriol	16I19-B01-351346	1
Fagron	Estriol	16I9-B01	1
Fagron	Estriol	19C28-B01	1
Fagron	Estriol	19C28-B01-361787	3
Fagron	Estriol	20F16-F02	1
Fagron	Estriol	20f16-f02-372833	1
Fagron	Estriol	20G10-F06-3729304	1
Fagron	Estriol	20g10-f06-372934	1
Fagron	Estriol	20g10-F06-372934	1
Fagron	Estriol	20G10-F06-372934	7
Fagron	Estriol	20G10-F06-372936	1
Fagron	Estriol	20G10-F06-372958	6
Fagron	Estriol	20G10-F06-372958	1
Fagron	Estriol	21B26-F01	1
Fagron	Estriol	2OG10-F06-372934	1
Fagron	Estriol	81100490	1
Fagron	Estriol	86200800	3
Fagron	Estriol	F02-3728302	1
Fagron	Estriol	F06-3729304	1
Fagron	Estriol	F06-3729508	1
Fagron	Estriol	L00047276	3
fargon	Estriol	12a26-n02	1
Fiebig	Estriol	17133711	2
Gehe 30.12.14	Estriol	14B06-B11-291563	1
Gehe	Estriol	16053405	1
Gehe	Estriol	17348701	2
Haihang Industry	Estriol	20130824	1
Kehr	Estriol	17133704	1
Kehr	Estriol	18247101	1
Noweda 19.05.2015	Estriol	14272104	1
Noweda	Estriol	11J13-No7	1
Noweda	Estriol	12032504	1
Noweda	Estriol	16I19-B01	1
Noweda	Estriol	19C28-B01-361786	1
NWM CHina	Estriol	ES150304	1
Phoenix	Estriol	17348701	1
Phoenix	Estriol	20G10-F06-372958	1
Phoenix	Estriol	3032	1
Phönix /euro	Estriol	1803011-01	1
Phönix	Estriol	16/19-B01331467	1
Sanacorp	Estriol	13256004	1
Sanacorp	Estriol	16317701	1
Sanacorp	Estriol	16317702	1
Shandong Northwest Manu…	Estriol	ETL160302	1
Shandong Northwest Manu…	Estriol	ETL160419	1
VDL	Estriol	13256004	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 232 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 459 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Estriol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	855	0	132 846
Typ B	0	1390	0	145 284
Typ C	0	489	7	182 232

Die Substanz/Substanzgruppe *Estriol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2982 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,5683 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,5887 % (> 97,9839 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20878	21255	5,97	185,14
21255	21255	0,00	183,82
21390	21390	0,00	191,62
21391	21390	5,03	192,35
21392	21939	5,28	194,89
21393	21848	5,63	191,14
21394	21939	4,76	195,78

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21395	21848	2,38	193,53
21399	21939	2,89	180,89
21400	21939	4,49	184,77
21401	21390	3,59	194,05
21404	21939	3,28	173,84
21848	21848	0,00	193,72
21939	21939	0,00	183,86
22889	23181	3,12	155,83
23172	21939	3,86	165,02
23181	23181	0,00	158,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethacridinlactat-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20750-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethacridinlactat-Monohydrat; Ethacridini lactas monohydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ethacridinlactat-Monohydrat	6	5	80

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumlactat-Pentahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	76,33	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Ethacridinlactat…	12149507	20750	40	20120619
Caelo	Ethacridinlactat…	16273403	23247	40	20161122
Euro OTC	Ethacridinlactat…	1206016-02	21636	60	20121019
Euro OTC	Ethacridinlactat…	1412034-02	22733	40	20150223
Fagron	Ethacridinlactat…	13I24-N03	21265	40	AR-15-FG-007011-02
Fagron	Ethacridinlactat…	15A29-B02-306219	22500	40	20150205

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23671	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	183146	24355	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048	25203	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	21001424012	25925	40
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	21C17-B01-215098	26065	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	172476	23798	40
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	21001424012	25925SI	10
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	21C17-B01-215098	26065SI	10

- 146 414 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 371 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 80 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHL	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Alliance Healthcare	Ethacridinlactat-Monohydrat	141234-04	1
Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	1
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Bombastus	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	10288702	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	11J07-N05	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12149507	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12268407	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-03	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203404	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-04	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15/214/R	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177603	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177608	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177612	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438003	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438009	2
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272401	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272406	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272408	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272410	3
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16272413	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	162734	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273403	7
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273411	9
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1627412	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	13
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247606	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332303	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332304	16
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332312	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	11
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332316	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	1814607	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	183146004	4
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	183146005	6
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	8
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314603	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314605	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314607	24
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314608	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048002	5
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048004	1
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	20004177003	5
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	21001424004	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethacridinlactat-Monohydrat	7247805	1
Caesar & Lorenz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332304	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Ethacridinlactat-Monohydrat	20004177003	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048002	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332316	1
Caesar & Loretz GmbH/Gö...	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314607	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Ethacridinlactat-Monohydrat	21001424004	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	183146002	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	183146005	3
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	2
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314607	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048002	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048003	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048006	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	20004177003	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	21001424004	1
Caesar & Loretz GmbH	Ethacridinlactat-Monohydrat	caelo	1
Caesar & Loretz/Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048002	1
Caleo/ Noweda	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332312	1
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	2112A-02196	1
Chinosol/Anzag	Ethacridinlactat-Monohydrat	914E-02196	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	1
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	5
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	8
Dermapharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	11
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	130201	1
Dermopharm	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
E Plus	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332314	1
Ebert & Jacobi 19.07...	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	2
Ebert & Jacobi	Ethacridinlactat-Monohydrat	15177608	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-02	4
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1206016-03	6
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-01	5
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-03	13
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	141203404	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-04	4
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	15438007	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	17332304	2
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1807013-01	7
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	1807013-02	4
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048002	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007-01	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007v-03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	2905007V-03	1
Euro OTC	Ethacridinlactat-Monohydrat	A201801002	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	11/07-N05	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12/24-N04	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12324N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12A02-N10	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12C30-N07	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N13	5
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12G02-N135-15	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	12J24-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	4
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-NO3	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	7
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	13l24-N03	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-04	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04	2
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	14A15-B04-300493	6
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16273411	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16e20-b11-322514	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-322514	5
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-326633	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	16E20-B11-328430	1
Fagron	Ethacridinlactat-Monohydrat	201205001	2
Finze	Ethacridinlactat-Monohydrat	90601	1
Gehe amax	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314607	1
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	141101	1
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-03	1
Gehe	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	2
Liaoyuang Silver Eagle ...	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-02	1
Noweda	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314601	1
Noweda	Ethacridinlactat-Monohydrat	18314607	2
Noweda	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048002	1
phoenix 18.11.2014	Ethacridinlactat-Monohydrat	13/24-N03	1
Phoenix	Ethacridinlactat-Monohydrat	100201	1
Phönix	Ethacridinlactat-Monohydrat	111201	1
Phonix	Ethacridinlactat-Monohydrat	13I24-N03	1
Phönix	Ethacridinlactat-Monohydrat	20001048002	1
Rezepturlager - Verläng...	Ethacridinlactat-Monohydrat	121/15	1
Rezepturlager - Verläng...	Ethacridinlactat-Monohydrat	220/17	1
Sanacorp HST	Ethacridinlactat-Monohydrat	17247605	1
Sanacorp/EuRho	Ethacridinlactat-Monohydrat	1412034-03	1

- 182 357 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 536 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethacridinlactat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	260	0	146 414
Typ C	0	359	12	182 357

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethacridinlactat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,7655 % (> 95,9569 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20750	21265	6,00	150,46
21265	21265	0,00	148,78
21636	21265	8,44	152,17
22500	21265	11,47	149,94
22733	21265	12,65	148,65
23247	21265	11,91	150,42

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethinylestradiol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20950-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethinylestradiol; Aethinyloestradiolum; Ethinylestradiolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ethinylestradiol	5	1	17

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Estradiolbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiol-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estradiolvalerat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Estriol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	118,59	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Ethinylestradiol	`13I09-N04`	`20950`	40	`1402058`

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705	55	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-296049	21705SI	56	1507109
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21916SI	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958	60	20140708
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	24584	40	20180810
Fagron	Ethinylestradiol	19J11-F01-367137	25045	40	2007191

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 411 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 290 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 193 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075	40
Fagron	Ethinylestradiol	14E15-B03-310270	21958SI†	43
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-329904	23075SI	30
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	24584SI†	40
Fagron	Ethinylestradiol	19J11-F01-367137	25045SI†	40

- 146 481 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 31 Spektren von 24 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ethinylestradiol	18E25-B01-0001	1
Fagron	Ethinylestradiol	12D19-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	13G03-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	13I09-N04	1
Fagron	Ethinylestradiol	14e15b03296049	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-320666	1
Fagron	Ethinylestradiol	16B17-B01-333326	1
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01	2
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-351832	2
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-352721	1
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-353920	3
Fagron	Ethinylestradiol	18E25-B01-355721	4
Fagron	Ethinylestradiol	19J11-F01-367137	1
Fagron	Ethinylestradiol	19J11-F01-367138	5
Fagron	Ethinylestradiol	19J11-F01-373282	1
Fagron	Ethinylestradiol	84100720	1
Fagron	Ethinylestradiol	8561175	1
Fagron	Ethinylestradiol	F01-3671308	1
Fagron	Ethinylestradiol	UN803HA	1

- 182 697 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 601 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethinylestradiol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	411	0	133 290
Typ B	0	193	0	146 481
Typ C	0	31	0	182 697

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethinylestradiol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5401 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,8912 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 80,6452 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20950	20950	0,00	171,33
21705	21705	0,00	206,34
21916	21705	9,69	188,24
21958	21705	8,54	191,39
24584	20950	40,48	158,34
25045	25045	0,00	214,22

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethosuximid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`24100-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethosuximid; Ethosuximidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ethosuximid	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	74,76	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Katwijk Chemi…	Ethosuximid	451717	24100	40	20180509
Katwijk Chemi…	Ethosuximid	451645	24101	40	1807457

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 621 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Katwijk Chemie BV	Ethosuximid	451644	24102	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethosuximid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	133 621
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethosuximid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24100	24101	32,21	121,10
24101	24101	0,00	122,93

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ethylhydrogenfumarat-Calcium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21532-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ethylhydrogenfumarat-Calcium; Calcii ethylhydrogenfumaras; Calcii ethylhydrogenofumaras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	5	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Griseofulvin	75,98	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	1310029-01	21562	60	20131126
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	1306012-01	21641	60	1505456
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	1510005	21938	60	20151030*
Euro OTC	Ethylhydrogenfum…	2001042	25132	40	20200331*
Fagron	Ethylhydrogenfum…	13B25-N08	21532	60	1411090

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 60 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1601011	22294	60

- 146 614 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Calcium	1510005-01	12

- 182 716 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 620 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem

Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	60	0	146 614
Typ C	0	12	0	182 716

Die Substanz/Substanzgruppe *Ethylhydrogenfumarat-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21532	21532	0,00	106,36
21562	21641	23,62	194,14
21641	21641	0,00	196,45
21938	21938	0,00	147,49
25132	25132	0,00	150,19

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fampridin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20902-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fampridin; 4-Aminopyridin; Fampridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Fampridin	9	3	36

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Amifampridin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	169,76	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Fampridin	16276001	22881	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	22905	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	23074	40	20161024
Caelo	Fampridin	16276001	23237	40	20161024
Caelo	Fampridin	190675	24724	40	20190506*
Caelo	Fampridin	180219	24756	40	20180214*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fampridin	180219	24756SI	40	20180214*
Caelo	Fampridin	20003524	25559	40	20201126*
Caelo	Fampridin	20003524	25559SI	40	20201126*
Fagron	Fampridin	13G26-N06	20902	40	1402686
Fagron	Fampridin	14D11-B06-293750	21541	60	20140113
Fagron	Fampridin	16D11-B07-318220	22491	40	AR-16-FG-011566-01
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22894	40	20160609
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22945	40	20160609
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	24439	40	20180103
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	24439SI	40	20180103

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 660 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 041 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 275 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.

- 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	Fampridin	172170	23653	40
Caelo	Fampridin	19000755	25197	40
Fagron	Fampridin	19G24-B02-363769	24823	40
Caelo	Fampridin	190675	24724SI†	40
Caelo	Fampridin	19000755	25197SI	40
Fagron	Fampridin	16E25-B03-324097	22894SI†	40
Fagron	Fampridin	19G24-B02-363769	24823SI	35

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 399 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 67 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fampridin*.

- 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
Caelo	Fampridin	15350001	1
Caelo	Fampridin	15350002	1
Caelo	Fampridin	16276001	1
Caelo	Fampridin	16276002	3
Caelo	Fampridin	17217002	1
Caelo	Fampridin	17217003	2
Caelo	Fampridin	17217004	1
Caelo	Fampridin	17217005	1
Caelo	Fampridin	18021901	1
Caelo	Fampridin	18021903	2
Caelo	Fampridin	18021907	3
Caelo	Fampridin	19000755005	2
Caelo	Fampridin	19000755007	1
Caelo	Fampridin	19067501	1
Caelo	Fampridin	19067504	1
Caelo	Fampridin	24111801	1
Fagron	Fampridin	13C07-B02-289395	1
Fagron	Fampridin	14D11-B06-296110	1
Fagron	Fampridin	14D11-B40-301641	1
Fagron	Fampridin	14D11-B40-304961	1
Fagron	Fampridin	16/19-Bo4-330727	1
Fagron	Fampridin	16D11-B07	1
Fagron	Fampridin	17/19-B01	2
Fagron	Fampridin	17/19-B01-339467	1
Fagron	Fampridin	17D19-B01-333745	1
Fagron	Fampridin	17K20-B02	4
Fagron	Fampridin	17K20-B02-344609	2
Fagron	Fampridin	17K20-B02-349165	1
Fagron	Fampridin	18121801	1
Fagron	Fampridin	18H01-B08	1
Fagron	Fampridin	19G24-B02	4
Fagron	Fampridin	19G24-B02-363768	5
Fagron	Fampridin	19g24-b02-363769	1
Fagron	Fampridin	19G24-B02-363770	9
Fagron	Fampridin	20D06-F07-370084	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fampridin	20D06-F07-370086	2
Inresa	Fampridin	220825	1
Inresa	Fampridin	236761	1
Noweda	Fampridin	17K20-B02-349165	1

- 182 661 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 583 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fampridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	660	0	133 041
Typ B	0	275	0	146 399
Typ C	0	66	1	182 661

Die Substanz/Substanzgruppe *Fampridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0909 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,8182 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,5075 % (> 94,0299 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20902	20902	0,00	274,93
21541	20902	7,29	279,05
22491	22491	0,00	297,05
22881	20902	33,86	276,44
22894	22491	7,58	294,02
22905	20902	31,69	277,05
22945	22491	11,90	291,97
23074	20902	35,66	275,58
23237	22491	36,90	275,17
24439	22491	8,17	297,30
24724	24724	0,00	278,46
24756	24756	0,00	279,11
25559	25559	0,00	267,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Finasterid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20955-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Finasterid; Finasteridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Finasterid	7	7	26

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	150,28	172,37
⋮	⋮	⋮
Riboflavinphosphat-Natrium	>50	235,34
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	362,02
Magnesiumcitrat	>50	364,45
Gentamicinsulfat	>50	790,00
Tobramycinsulfat	>50	1044,66
Neomycinsulfat	>50	1532,97
Zinkgluconat	>50	1669,79
Natriumtetraborat	>50	2093,71

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Finasterid	1403016-01	21626	60	1506004
Euro OTC	Finasterid	1403016-02	21750	60	20140505
Euro OTC	Finasterid	1403016-02	21750SI	51	20140505
Euro OTC	Finasterid	1605020	22565	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid	1605020	22565SI	40	20160613*
Euro OTC	Finasterid	1610012	22856	40	20161116*
Euro OTC	Finasterid	1610012	22856SI	33	20161116*
Euro OTC	Finasterid	2101024	25527	40	20210217*
Euro OTC	Finasterid	2101024	25527SI	34	20210217*
Fagron	Finasterid	13I03-N01	20955	40	1411272
Fagron	Finasterid	14A16-B40-295980	21742	60	20140317
Fagron	Finasterid	14A16-B40-295980	21742SI	45	20140317

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 543 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 158 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 590 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid*.

- 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
Euro OTC	Finasterid	1704004	23151	40
Euro OTC	Finasterid	1804010	24129	40
Euro OTC	Finasterid	1809019	24342	40
Euro OTC	Finasterid	2003027	25355	40
Euro OTC	Finasterid	2111004	25913	40
Fagron	Finasterid	15J15-B02-320084	22594	40
Fagron	Finasterid	22B14-B09-217630	26078	40
Euro OTC	Finasterid	1804010	24129SI	40
Euro OTC	Finasterid	1809019	24342SI	31
Euro OTC	Finasterid	2003027	25355SI	39
Euro OTC	Finasterid	2111004	25913SI	40
Fagron	Finasterid	15J15-B02-320084	22594SI	40
Fagron	Finasterid	15J15-B02-320084	22595	40
Fagron	Finasterid	15J15-B02-320084	22595SI	40
Fagron	Finasterid	22B14-B09-217630	26078SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 084 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Finasterid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Finasterid	17I12-B07-340606	1
Caelo	Finasterid	1809019-01	1
Crystal	Finasterid	141100801	1
Euro OTC	Finasterid	1403016-02	1
Euro OTC	Finasterid	1411008-01	1
Euro OTC	Finasterid	1605020-01	1
Euro OTC	Finasterid	1610012-01	2
Euro OTC	Finasterid	1704004-01	5
Euro OTC	Finasterid	1804010-01	2
Euro OTC	Finasterid	1809019-01	2
Euro OTC	Finasterid	18090919-01	1
Euro OTC	Finasterid	C1012/116010	1
Fagron	Finasterid	14111305	1
Fagron	Finasterid	14L23-B02-306981	1
Fagron	Finasterid	15I01-B03	1
Fagron	Finasterid	15I01-B03-314476	1
Fagron	Finasterid	17011303	1
Fagron	Finasterid	17I12-B07-340606	4
Fagron	Finasterid	17I12-B07-355068	1
Fagron	Finasterid	17I12-B07-356321	1
Fagron	Finasterid	18041810	1
Fagron	Finasterid	18L13-B05-356321	2
Fagron	Finasterid	19041707	1
Fagron	Finasterid	19D10-B01-362337	3
Fagron	Finasterid	20181101	1
Fagron	Finasterid	20190301	1
Fagron	Finasterid	20B11-F03-373005	1
FRagron	Finasterid	13I03-N01	2
Phoenix	Finasterid	1804010-01	1
Shandong Northwest Manu…	Finasterid	FNA160604	1

- 182 684 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 593 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Finasterid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	543	0	133 158
Typ B	0	590	0	146 084
Typ C	0	44	0	182 684

Die Substanz/Substanzgruppe *Finasterid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8950 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9831 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 86,3636 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20955	20955	0,00	192,38
21626	21626	0,00	185,06
21742	21626	25,60	184,97
21750	21626	20,93	183,93
22565	22565	0,00	188,40
22856	22856	0,00	191,37
25527	25527	0,00	194,47

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fluocinolonacetonid, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21031-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fluocinolonacetonid, mikronisiert; Fluocinoloni acetonidum micron.; Fluocinolonum acetonatum micron.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	6	2	33

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Triamcinolonacetonid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Triamcinolonacetonid	59,69	37,08
⋮	⋮	⋮
Dexamethason	>50	73,92
Betamethason, mikronisiert	>50	79,93
Tyrothricin	>50	83,29
Methylprednisolon	>50	83,36
Prednisolon, mikronisiert	>50	86,97
Gramicidin	>50	165,17

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fluocinolonaceto…	12035003	21756	60	20120321
Caelo	Fluocinolonaceto…	12035003	21756SI	48	20120321
Caelo	Fluocinolonaceto…	162281	22637	40	20160907*
Caelo	Fluocinolonaceto…	162281	22637SI	30	20160907*
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	2804013E-01	21031	60	1404008
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	2804013E-01	21077	60	20121206
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	2804013E-01	21822	60	20121206
Euro OTC	Fluocinolonaceto…	2804013E-01	21822SI	60	20121206
Fagron	Fluocinolonaceto…	14L19-B04-307101	22267	45	20150219
Fagron	Fluocinolonaceto…	14L19-B04-307101	22267SI	45	20150219
Fagron	Fluocinolonaceto…	14L19-B04-307101	23080	40	20150219
Fagron	Fluocinolonaceto…	17F14-B08-350105	24700	40	20171221
Fagron	Fluocinolonaceto…	20K03-F03-375403	25750	40	2111539
Fagron	Fluocinolonaceto…	20K03-F03-375403	25750SI	40	2111539

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 668 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 033 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 298 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Fluocinolonacetonid, mikroni…	172130	23674	40
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	21K03-B06-217656	26069	40
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	172130	23674SI	12
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013E-01	21823	60
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013E-01	21823SI	46
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-307101	23080SI†	20
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	17F14-B08-350105	24700SI†	40
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	21K03-B06-217656	26069SI	40

- 146 376 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 53 Spektren von 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	12035003	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	16228108	2
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18073203	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18073303	2
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	21000701002	1
Caelo	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013V-03	1
Caesar & Loretz Hilden	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18073301	1
Eurho	Fluocinolonacetonid, mikroni…	1408022-04	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	1408022-02	4
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	1408022-03	1
Euro OTC	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2804013E-01	1
Fagro/Noweda	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15K06-B02-336730	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13E22-N10	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13L30B35295489	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13L30-B35-295489	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14l19-b04	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04	4
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-317248	2
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-615699	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15K06-B02	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15k06-b02-326488	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15k06-b02-332955	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	15K06-B02-336730	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	17f14-b08-346965	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	17F14-B08-346965	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	17F14-B08-350106	3
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18/19-B05-359031	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18/19-B05-365691	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18I19B05-358085	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18I19-B05-358085	2
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18I19-B05-363303	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18I19-B05-365691	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2151nm1b0091723	1
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	2151NM1B0091723	2
Fagron	Fluocinolonacetonid, mikroni…	B05-3633003	1
Fargon/Kehr	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L-19-B04	1
Fargon/Noweda	Fluocinolonacetonid, mikroni…	13L13-B35	1
Gehe	Fluocinolonacetonid, mikroni…	18/19-B05	1
Ichthyol Gesellschaft /…	Fluocinolonacetonid, mikroni…	14L19-B04-321003	1
Kehr	Fluocinolonacetonid, mikroni…	17F14-B08-346965	1

- 182 675 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 583 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	668	0	133 033
Typ B	0	298	0	146 376
Typ C	0	53	0	182 675

Die Substanz/Substanzgruppe *Fluocinolonacetonid, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,1018 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,9866 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 88,6792 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21031	21031	0,00	62,77
21077	21031	4,41	63,65
21756	21031	22,28	62,77
21822	21031	19,57	64,33
22267	21031	17,41	62,73
22637	22637	0,00	119,43
23080	21031	19,78	59,69
24700	21031	10,93	60,13
25750	25750	0,00	114,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Folsäure-Hydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20370-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Folsäure-Hydrat; Acidum folicum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Folsäure-Hydrat	7	4	15

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Citronensäure-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	114,37	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1401005-01	21288	40	20140131
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1508024	21891	60	20150902*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1604036	22554	40	20160429*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009	22868	40	20161201*
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1911019	25072	40	20191216*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Folsäure-Hydrat	12G17-N05	20767	40	20120727
Fagron	Folsäure-Hydrat	16C03-B06-322513	23081	40	20160411

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1608030	22818	40
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1903033	24608	40
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	2006021	25272	40
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	2201042	25964	40
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	2201042	25964SI	10

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 25 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat*.
- 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
EuRho	Folsäure-Hydrat	1911019-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1307041-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1401005-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1604036-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1608030-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009-01	5
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009-02	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1611009-04	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1903033-01	2
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	1911019-01	1
Euro OTC	Folsäure-Hydrat	2006021-01	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	13A11-N01	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	13G16-N02	4
Fagron	Folsäure-Hydrat	14H05-B03	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	16C03-B06	1
Fagron	Folsäure-Hydrat	UT11110182	1
Farmalabor	Folsäure-Hydrat	P1701610	1

- 182 703 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 605 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Folsäure-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	25	0	182 703

Die Substanz/Substanzgruppe *Folsäure-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20767	22554	4,77	120,21
21288	22554	4,51	119,41
21891	21891	0,00	117,29
22554	22554	0,00	117,16
22868	22868	0,00	116,70
23081	22554	4,48	114,49
25072	25072	0,00	119,45

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fructose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20074-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fructose; Fructosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Fructose	7	17	250

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fructose* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lactose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Saccharose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Xylose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	63,77	–
⋮	⋮	⋮
Natriumhyaluronat	>50	33,26
Calciumglycerophosphat	>50	34,26
Polymyxin-B-sulfat	>50	37,17
Riboflavin	>50	40,17
Colistinsulfat	>50	41,95
Amphotericin B	>50	47,11
Bacitracin	>50	53,66
Tosylchloramid-Natrium	>50	57,10
Calciumpantothenat	>50	59,57
SyrSpend® SF Alka	>50	64,55
Reisstärke	>50	65,00
Weizenstärke	>50	70,10
Selenhefe	>50	71,56
Gelatine, weiß	>50	76,84

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	81,13
Kartoffelstärke	>50	81,18
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	85,43
SyrSpend® SF pH4	>50	87,76
Maisstärke	>50	89,65
Scopolaminhydrobromid	>50	97,68
Triamcinolon, mikronisiert	>50	98,31
Cyanocobalamin	>50	103,50
Oxalsäure	>50	110,41
Nystatin	>50	115,37
Estradiol-Hemihydrat	>50	117,60
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	148,52
Methylcobalamin	>50	151,26
Estriol	>50	167,56

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fructose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Fructose	160667	22481	60	20160425*
Caelo	Fructose	15084311	22490	40	20150316
Euro OTC	Fructose	1212015-01	21281	40	20130111
Euro OTC	Fructose	1509037	21934	60	20151027*
Euro OTC	Fructose	1512009	22292	60	20160113*
Euro OTC	Fructose	1701049	22986	40	20170213*
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	23018	40	20160926
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	23082	40	20160926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 133 321 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 741 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Fructose	15271213	22583	40
Caelo	Fructose	171439	23422	40
Caelo	Fructose	182916	24364	40
Caelo	Fructose	191699	24739	40
Caelo	Fructose	21000686007	25931	40
Euro OTC	Fructose	1604024	22547	41
Euro OTC	Fructose	1607030	22693	40
Euro OTC	Fructose	1705002	23391	40
Euro OTC	Fructose	1710034	23901	40
Euro OTC	Fructose	1803040	24087	40
Euro OTC	Fructose	1811018	24486	40
Euro OTC	Fructose	1906017	24792	40
Euro OTC	Fructose	1910020	24978	40
Euro OTC	Fructose	2006019	25298	40
Euro OTC	Fructose	2102008	25602	40
Euro OTC	Fructose	2203030	26037	40
Fagron	Fructose	19C19-B02-361846	25057	40
Caelo	Fructose	171439	23673	40
Caelo	Fructose	21000686007	25931SI	10
Euro OTC	Fructose	2203030	26037SI	10

- 145 933 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 982 Spektren von 251 *Apo-Ident*-Kunden aus 254 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fructose*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 250 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Fructose	FS2P00251808-S02	1
Alliance Health 13.02.2...	Fructose	13C25-N03	1
Alliance health	Fructose	14E01-B04-293505	2
Alliance health	Fructose	14K17-B99-300913	3
Anzag	Fructose	18291602	1
apo-ident	Fructose	1607030-01	2
Beiersdorf	Fructose	14096208	1
Bombastus	Fructose	1710034-01	1
Caelo	Fructose	10051401	1
Caelo	Fructose	10071201	1
Caelo	Fructose	10087516	1
Caelo	Fructose	10381011	1
Caelo	Fructose	104H20	1
Caelo	Fructose	1081501	1
Caelo	Fructose	11071201	1
Caelo	Fructose	1114A03394	1
Caelo	Fructose	11258611	1
Caelo	Fructose	11258614	1
Caelo	Fructose	11258627	3
Caelo	Fructose	11258628	2
Caelo	Fructose	11I07-N06	1
Caelo	Fructose	12132301	2
Caelo	Fructose	12132305	5
Caelo	Fructose	12132309	2
Caelo	Fructose	12132310	1
Caelo	Fructose	12132313	5
Caelo	Fructose	12132314	5
Caelo	Fructose	12132317	2
Caelo	Fructose	12132320	1
Caelo	Fructose	12132322	2
Caelo	Fructose	12132325	3
Caelo	Fructose	121e29-n08	1
Caelo	Fructose	123456	1
Caelo	Fructose	1234567	1
Caelo	Fructose	12H01-N03	1
Caelo	Fructose	13041802	1
Caelo	Fructose	1309213394	1
Caelo	Fructose	13098902	3
Caelo	Fructose	13098904	1
Caelo	Fructose	13098906	4
Caelo	Fructose	13098909	1
Caelo	Fructose	13098911	1
Caelo	Fructose	13098913	4
Caelo	Fructose	13098914	2
Caelo	Fructose	13098915	1
Caelo	Fructose	13098917	3
Caelo	Fructose	13098918	1
Caelo	Fructose	13098922	1
Caelo	Fructose	130998922	1
Caelo	Fructose	13111705	1
Caelo	Fructose	13A28-N01	1
Caelo	Fructose	13E27-N07	1
Caelo	Fructose	14096201	2
Caelo	Fructose	14096202	1
Caelo	Fructose	14096203	1
Caelo	Fructose	14096205	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	14096207	1
Caelo	Fructose	14096208	2
Caelo	Fructose	14096210	1
Caelo	Fructose	14096211	1
Caelo	Fructose	14096219	4
Caelo	Fructose	14096223	5
Caelo	Fructose	14096224	2
Caelo	Fructose	14305201	1
Caelo	Fructose	14305203	2
Caelo	Fructose	14305204	1
Caelo	Fructose	14305206	1
Caelo	Fructose	14E01-B04-297098	1
Caelo	Fructose	1503045-01	2
Caelo	Fructose	15049703	1
Caelo	Fructose	15084301	3
Caelo	Fructose	15084305	3
Caelo	Fructose	15084308	2
Caelo	Fructose	15084311	2
Caelo	Fructose	15084312	2
Caelo	Fructose	1509037-01	2
Caelo	Fructose	152711201	1
Caelo	Fructose	15271201	3
Caelo	Fructose	15271205	6
Caelo	Fructose	15271208	2
Caelo	Fructose	15271209	4
Caelo	Fructose	15271213	6
Caelo	Fructose	15271214	2
Caelo	Fructose	15271215	3
Caelo	Fructose	15A16-B07	1
Caelo	Fructose	15A16-B07-305241	1
Caelo	Fructose	15A16-B07-308950	2
Caelo	Fructose	1604024-01	1
Caelo	Fructose	16066101	2
Caelo	Fructose	16066103	5
Caelo	Fructose	16066106	19
Caelo	Fructose	16066107	8
Caelo	Fructose	1610033-01	2
Caelo	Fructose	16283910	7
Caelo	Fructose	17007701	5
Caelo	Fructose	17007702	1
Caelo	Fructose	17007706	1
Caelo	Fructose	17007707	2
Caelo	Fructose	17007708	1
Caelo	Fructose	1701034-01	1
Caelo	Fructose	170104901	1
Caelo	Fructose	1705002-01	1
Caelo	Fructose	1710034-01	3
Caelo	Fructose	17143902	12
Caelo	Fructose	1714390210087516	1
Caelo	Fructose	17143903	2
Caelo	Fructose	17143904	7
Caelo	Fructose	17346404	28
Caelo	Fructose	17346405	1
Caelo	Fructose	17346405P-180831-1	1
Caelo	Fructose	17346405P-190325-2	1
Caelo	Fructose	17346405P-190718-1	1
Caelo	Fructose	17346406	1
Caelo	Fructose	17346411	2
Caelo	Fructose	18021501	1
Caelo	Fructose	1803040-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fructose	18061801	1
Caelo	Fructose	18062005	1
Caelo	Fructose	18082002	9
Caelo	Fructose	18082005	36
Caelo	Fructose	18082006	1
Caelo	Fructose	18082011	4
Caelo	Fructose	18082012	4
Caelo	Fructose	1811018-01	1
Caelo	Fructose	1829102	1
Caelo	Fructose	18291602	38
Caelo	Fructose	18291603	1
Caelo	Fructose	18291603P-191223-2	1
Caelo	Fructose	18291605	2
Caelo	Fructose	18291609	7
Caelo	Fructose	18291611P-200319-9	1
Caelo	Fructose	18291612	2
Caelo	Fructose	18291613	5
Caelo	Fructose	18291614	1
Caelo	Fructose	18291620	2
Caelo	Fructose	1906017-01	5
Caelo	Fructose	1910020-01	2
Caelo	Fructose	191699005	1
Caelo	Fructose	19169903	12
Caelo	Fructose	19169904	8
Caelo	Fructose	19169905	1
Caelo	Fructose	192965002	6
Caelo	Fructose	192965008	7
Caelo	Fructose	192965009	1
Caelo	Fructose	20003599001	2
Caelo	Fructose	20003599011	2
Caelo	Fructose	20003599012	5
Caelo	Fructose	20081402	1
Caelo	Fructose	21000686007	1
Caelo	Fructose	21000686009	1
Caelo	Fructose	21051303	1
Caelo	Fructose	2117E-03394	1
Caelo	Fructose	23021708	1
Caelo	Fructose	31031401	1
Caelo	Fructose	31101810	1
Caelo	Fructose	3313U-03394	1
Caelo	Fructose	5061503	1
Caelo	Fructose	5081701	1
Caelo	Fructose	7051304	1
Caelo	Fructose	7111401	1
Caelo	Fructose	716090F	1
Caelo	Fructose	9031504	1
Caelo	Fructose	9061804	1
Caesar & Loretz / Gehe	Fructose	18082012	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Fructose	18291605	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Fructose	18291613	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Fructose	18291602	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Fructose	18291609	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Fructose	18291602	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Fructose	18082012	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Fructose	18291602	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Fructose	19169904	4
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	16283910	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18082005	3
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18082011	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18291602	19

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18291609	2
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18291613	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	18307407	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	191699008	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	19169903	4
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	19169905	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	192965002	3
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	192965008	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	20003599001	1
Caesar & Loretz GmbH	Fructose	20003599011	2
Caesar & Loretz/Geilenk...	Fructose	18291602	1
Caesar&Loretz/Noweda	Fructose	18082005	1
Ebert & Jacobi 08.08.16	Fructose	1604024-01	1
Eigen	Fructose	122F21	1
Eigen	Fructose	127D21	1
Eigen	Fructose	128I20	1
Eigenherstellung Defektur	Fructose	5082101	1
Eigenherstellung	Fructose	112K21	1
EuRho / Fiebig	Fructose	1910020-01	1
Eurho/Gehe	Fructose	190601701	1
EuRho/Noweda	Fructose	1604024-01	1
EuRho	Fructose	1503045-01	1
EuRho	Fructose	1509037-01	4
EuRho	Fructose	1705002-01	2
EuRho	Fructose	171003401	2
EuRho	Fructose	1803040-01	1
EuRho	Fructose	2006019-19	1
Euro OTC	Fructose	1201017-01	2
Euro OTC	Fructose	1205022-01	1
Euro OTC	Fructose	1209010-01	1
Euro OTC	Fructose	121201-01pzn	1
Euro OTC	Fructose	1212015-01	2
Euro OTC	Fructose	1307022-01	4
Euro OTC	Fructose	140100401	1
Euro OTC	Fructose	1401004-01	4
Euro OTC	Fructose	141000901	2
Euro OTC	Fructose	1410009-01	6
Euro OTC	Fructose	1503045-01	7
Euro OTC	Fructose	1509037-01	7
Euro OTC	Fructose	1512009-01	9
Euro OTC	Fructose	1604024-01	3
Euro OTC	Fructose	1607030-01	14
Euro OTC	Fructose	1610033	1
Euro OTC	Fructose	1610033-01	11
Euro OTC	Fructose	1701049-01	14
Euro OTC	Fructose	170500201	1
Euro OTC	Fructose	1705002-01	10
Euro OTC	Fructose	171003401	1
Euro OTC	Fructose	1710034-01	33
Euro OTC	Fructose	180304001	1
Euro OTC	Fructose	1803040-01	30
Euro OTC	Fructose	1803040-012	1
Euro OTC	Fructose	1803040-02	3
Euro OTC	Fructose	1803040-03	1
Euro OTC	Fructose	1803040-1	1
Euro OTC	Fructose	18082002	1
Euro OTC	Fructose	181018-01	1
Euro OTC	Fructose	1811018-01	32
Euro OTC	Fructose	1906017-01	23
Euro OTC	Fructose	1910020-01	12

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Fructose	2006019-01	10
Euro OTC	Fructose	2102008-01	4
Euro OTC	Fructose	2102008-02	2
Euro OTC	Fructose	2731	1
Euro OTC	Fructose	AD15190330	1
Euro OTC	Fructose	AD16C91215	1
Euro OTC	Fructose	FS2P00251707-304	1
Euro OTC	Fructose	FS2P00251802-122	1
euro//Noweda	Fructose	1509037-01	1
euro//Noweda	Fructose	1710034-01	1
Euro/Gehe	Fructose	1604024-01	1
Euro/Gehe	Fructose	1607030-01	1
Euro/Krieger	Fructose	1906017-01	2
Euro/Noweda	Fructose	1610033-01	2
euroct/gehe	Fructose	1212015-01	1
Fagron	Fructose	1107-N06	1
Fagron	Fructose	1170	1
Fagron	Fructose	12A26-N04	1
Fagron	Fructose	12E29-N08	3
Fagron	Fructose	12H01-N03	1
Fagron	Fructose	12Ho1-N03	1
Fagron	Fructose	12K28-N06	2
Fagron	Fructose	13098906	1
Fagron	Fructose	1312A-03394	1
Fagron	Fructose	13A28-N01	10
Fagron	Fructose	13C25-N03	3
Fagron	Fructose	13E27-n07	1
Fagron	Fructose	13E27-N07	2
Fagron	Fructose	13J18-B06	2
Fagron	Fructose	13J18-B06-286894	1
Fagron	Fructose	13J18B06286896	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-286899	1
Fagron	Fructose	13J18-B06-292061	1
Fagron	Fructose	14E01-B04	3
Fagron	Fructose	14E01-B04-29350	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-293505	6
Fagron	Fructose	14E01B04293506	1
Fagron	Fructose	14E01-B04-297098	2
Fagron	Fructose	14E1-B04-293506	1
Fagron	Fructose	14k17-B99	2
Fagron	Fructose	14K17-B99	2
Fagron	Fructose	14K17-B99-300913	1
Fagron	Fructose	15/21-B01	1
Fagron	Fructose	15/21-B01-312700	1
Fagron	Fructose	15/21-B01-323021	1
Fagron	Fructose	1521-B01-323021	1
Fagron	Fructose	15A16-B07	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-303124	2
Fagron	Fructose	15A16-B07-305241	1
Fagron	Fructose	15A16-B07-308950	1
Fagron	Fructose	15I21-B01	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323020	1
Fagron	Fructose	15I21-B01-323021	5
Fagron	Fructose	15l21-B01-312701	2
Fagron	Fructose	15l21-B01-323021	1
Fagron	Fructose	16H05-B01	2
Fagron	Fructose	16H05-B01-326259	1
Fagron	Fructose	16H05-B01-330164	2
Fagron	Fructose	17007701	1
Fagron	Fructose	1705002-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fructose	18082005	1
Fagron	Fructose	181018-01	1
Fagron	Fructose	1910020-01	1
Fagron	Fructose	19C19-B02-361846	1
Fagron	Fructose	3014Q-03394	1
Fagron	Fructose	326259	1
Fagron	Fructose	508Q-03394	1
Fagron	Fructose	516Q-03394	1
Fagron	Fructose	5217M-03394	1
Fagron	Fructose	7K21-N12	1
Fagron	Fructose	FR1413072	1
Fagron	Fructose	FR1443072	8
Fagron	Fructose	FR1713142	2
Fagron	Fructose	K43537721	2
Fargon	Fructose	14E01-B04-293506	2
Fargon	Fructose	15I21-B01-312701	1
Fiebig	Fructose	19169903	1
Finteler Apotheke	Fructose	16283910	1
fragon	Fructose	FR1413072	1
Gatt Koller	Fructose	1544/05141914	1
Gatt-Koller / Phoenix	Fructose	3156/0813	1
GEHE 17.06.2014	Fructose	13098913	1
Gehe	Fructose	1607030-01	2
Gehe	Fructose	17346404	1
GEHE	Fructose	1803040-01	2
Gehe	Fructose	18082005	1
Gehe	Fructose	1906017-01	1
Gehe	Fructose	2006019-01	1
Jenne	Fructose	14A16-B07	1
Jenne	Fructose	15A16-B07	1
JENNE	Fructose	17L22-B02	2
Lihn/Reformhaus	Fructose	713E-03394	2
Nachprüfung	Fructose	1906017-01	1
Noweda	Fructose	1205022-01	1
Noweda	Fructose	16283910	1
Noweda	Fructose	1710034-01	4
Noweda	Fructose	17143902	1
Noweda	Fructose	1906017-01	2
Noweda	Fructose	1910020-01	2
Noweda	Fructose	19169903	1
Noweda	Fructose	FS2P00251808-502	1
Phoenix 05.08.2014	Fructose	FR1336122	3
Phoenix 11.12.2018	Fructose	1803040-01	1
Phoenix 17.11.19	Fructose	1803044-01	1
Phoenix 22.12.14	Fructose	1307022-01	1
Phoenix 22.12.14	Fructose	1401004-01	1
Phoenix	Fructose	15I21-B01	1
phoenix	Fructose	1906017-01	1
Phoenix	Fructose	1906017-01	1
Phönisx	Fructose	18291602	1
Phönix 17.05.2019	Fructose	1811018-01	2
Phönix Euro	Fructose	FS2P00251707-304	1
Phönix	Fructose	12K28-N06	1
PHÖNIX	Fructose	1710034-01	1
PHÖNIX	Fructose	17L22-B02-346104	1
Sanacorp	Fructose	17346404	1
SANACORP	Fructose	1811018-01	2
Sanacorp	Fructose	K43537721	1
Synopharm	Fructose	202A052	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 181 746 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 372 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fructose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	741	0	145 933
Typ C	0	981	1	181 746

Die Substanz/Substanzgruppe *Fructose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1903 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8982 % (> 99,5927 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21281	22481	11,08	91,97
21934	21934	0,00	88,62
22292	22292	0,00	88,07
22481	22481	0,00	89,56
22490	22292	5,11	89,31
22986	22986	0,00	87,69
23018	22292	5,73	88,97
23082	22481	7,12	89,40

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Furosemid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20944-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Furosemid; Furosemidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Furosemid	4	2	24

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	272,77	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Furosemid	13A22-N08	20944	40	1401379
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	21819	60	20141215
Fagron	Furosemid	17D06-B01-338982	23940	40	20170626
Fagron	Furosemid	19I27-F04-366906	25044	40	20191218

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Furosemid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23083	40
Fagron	Furosemid	20G10-F10-373076	25442	40
Fagron	Furosemid	16B15-B06-322860	23084	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Furosemid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare/Hed…	Furosemid	12/13-N06	1
Caelo	Furosemid	16B15-B06	1
Fagron	Furosemid	1095H2RI	1
Fagron	Furosemid	11K21-N26	1
Fagron	Furosemid	12A18-N03	1
Fagron	Furosemid	12I13-No6	1
Fagron	Furosemid	13A22-N08	4
Fagron	Furosemid	13E28-B40	2
Fagron	Furosemid	13E28-B40-289433	1
Fagron	Furosemid	13E28-B40-295538	1
Fagron	Furosemid	14K10-B02-301746	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Furosemid	15L10B02316506	1
Fagron	Furosemid	15L10-B02-316506	2
Fagron	Furosemid	16/26-B04-329253	2
Fagron	Furosemid	17d06-b01-335672	1
Fagron	Furosemid	17D06-B01-335672	2
Fagron	Furosemid	17D06-B01-338982	1
Fagron	Furosemid	18C27-B02	1
Fagron	Furosemid	18C27-B02-348148	2
Fagron	Furosemid	19I27-F04-366906	2
Fagron	Furosemid	20G10-F10	2
Fagron	Furosemid	20G10-F10-3730706	1
Fagron	Furosemid	20G10-F10373076	1
Fagron	Furosemid	20G10-F10-373076	4
Fagron	Furosemid	AM20216066	1
Fagron	Furosemid	F10-3730706	1
Fagron	Furosemid	FRD-2B-202004	1
Fagron	Furosemid	FUR-1A-192016	1
IPCA/Noweda	Furosemid	11D29-N08	1
Phoenix	Furosemid	17D06-B01-338982	1
Sanacorp	Furosemid	FUR-1A-192016	1

- 182 684 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 593 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Furosemid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	43	1	182 684

Die Substanz/Substanzgruppe *Furosemid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,7273 % (> 90,9091 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20944	20944	0,00	376,55
21819	20944	11,26	372,83
23940	20944	9,90	375,00
25044	20944	4,40	381,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fusidinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20780-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fusidinsäure; Acidum fusidicum; Acidum fusidinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Fusidinsäure	4	2	28

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 11

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	99,43	–
⋮	⋮	⋮
Povidon-Iod	>50	124,25
Povidon 25, löslich	>50	145,92
Ubidecarenon	>50	236,41

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Fusidinsäure	12G04-N01	20780	40	1401162

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	21733	60	20140113
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	21897	60	20140605
Fagron	Fusidinsäure	20J21-F02-375395	25493	40	2104173

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-322112	23069	40
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-343675	23943	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 38 Spektren von 18 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Fusidinsäure	21E12-F08-378510	1
Ebert 24.08.16	Fusidinsäure	1510-B02_319452	1
Fagron	Fusidinsäure	1119I-03682	1
Fagron	Fusidinsäure	116E-03682	1
Fagron	Fusidinsäure	12B23-N03	1
Fagron	Fusidinsäure	12G04-No1	1
Fagron	Fusidinsäure	13A07-N10	2
Fagron	Fusidinsäure	13H19-N05	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01	1
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289513	3
Fagron	Fusidinsäure	13L13-B01-289514	1
Fagron	Fusidinsäure	14E01-B08-299791	3
Fagron	Fusidinsäure	15/10-b02	2
Fagron	Fusidinsäure	15/10-B02-314192	1
Fagron	Fusidinsäure	15/10-B02-319452	1
Fagron	Fusidinsäure	1510-B02_319231	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10B02-319231	1
Fagron	Fusidinsäure	15I10-B02-326182	1
Fagron	Fusidinsäure	17G06-B99-337953	1
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-343677	1
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-345542	1
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-345885	1
Fagron	Fusidinsäure	17J06-B02-355108	1
Fagron	Fusidinsäure	20J21-F02-375395	1
Fagron	Fusidinsäure	20J21-F02-375397	1
Fagron	Fusidinsäure	318A-03682	1
Fagron	Fusidinsäure	4113U-07034	1
Fagron	Fusidinsäure	FS655	1
Noweda	Fusidinsäure	17J06-B02-349947	1
Phoenix/Cealo	Fusidinsäure	701714-0003/0918A-07	1
Tagron	Fusidinsäure	17J06-B02-355108	1

- 182 690 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 590 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fusidinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	38	0	182 690

Die Substanz/Substanzgruppe *Fusidinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 84,2105 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20780	20780	0,00	122,01
21733	20780	7,33	123,95
21897	20780	33,28	121,96
25493	25493	0,00	127,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gabapentin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10005490-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gabapentin; Gabapentinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gabapentin	3	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ofloxacin	96,18	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gabapentin	21G13-B17-215252	26079	40	20220329
Hikal Ltd.	Gabapentin	G71010620/077	25833	50	2203054
Hikal Ltd.	Gabapentin	B71010621/105	25898	50	20211111

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 133 561 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin*.
- 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
MEDICHEM S.A.	Gabapentin	A-180101	25837	50
Fagron	Gabapentin	21G13-B17-215252	26079SI†	40
Hikal Ltd.	Gabapentin	G71010620/077	25833SI†	50
Hikal Ltd.	Gabapentin	B71010621/105	25898SI†	50
MEDICHEM S.A.	Gabapentin	A-180101	25837SI	50

- 146 434 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Gabapentin*.
- 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.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

†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.

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gabapentin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 561
Typ B	0	240	0	146 434
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Gabapentin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25833	25833	0,00	147,34
25898	25833	15,67	154,78
26079	25833	16,66	154,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Galactose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20326-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Galactose; Galactosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Galactose	3	2	25

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Galactose* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lactose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	110,06	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Galactose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Galactose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Galactose	13I13-B40-287993	21762	60	AR-15-FG-008936-01
Fagron	Galactose	14H05-B09-310972	22259	60	20140818
Fagron	Galactose	18F14-B02-355816	25179	40	20181212

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Galactose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Galactose*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Galactose	15G13-B04-320810	23106	40
Fagron	Galactose	19G12-F50-373175	25443	40
Fagron	Galactose	15G13-B04-320810	23595	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 37 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Galactose*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Galactose	16G22-B01-329906	1
Falcento	Galactose	10440003	1
Falcento	Galactose	12223PF4	2
Falcento	Galactose	1223PF4	3
Falcento	Galactose	122PF4	1
Falcento	Galactose	13223PF4	1
Falcento	Galactose	2014	1
Falcento	Galactose	2223PF4	3
Falcento	Galactose	222PF4	1
Falcento	Galactose	233619PF5	1
falcento	Galactose	322619PF5	1
Falcento	Galactose	48223PF2	1
Falcento	Galactose	5223PF4	3
Falcento	Galactose	72619PF7	1
Falcento	Galactose	82619PF64743/16	1
Falcento	Galactose	82619PF7	1
Falcento	Galactose	92619PF64744/16	1
inalco	Galactose	212619PF5	1
inalco	Galactose	32619PF8	1
inalco	Galactose	42619PF4	1
Phönix 04.03.2014	Galactose		1
Phönix	Galactose	39223PF3	1
Unisan	Galactose	382619PF5	1
Unisan	Galactose	432619PF5	1
Unisan	Galactose	442619PF5	1
VWR	Galactose	9Y013597	5

- 182 691 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 595 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Galactose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Galactose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	37	0	182 691

Die Substanz/Substanzgruppe *Galactose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 83,7838 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21762	21762	0,00	184,77
22259	21762	18,89	171,28
25179	21762	15,41	178,46

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gelatine, weiß**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20206-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gelatine, weiß; Gelatina alba; Gelatine

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gelatine, weiß	3	2	23

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cyanocobalamin	73,64	36,61
⋮	⋮	⋮
Colistinsulfat	>50	22,67
Bacitracin	>50	22,68
Polymyxin-B-sulfat	75,29	34,10
Amphotericin B	>50	43,30
Calciumpantothenat	>50	57,83
Methylcobalamin	>50	70,87
Nystatin	>50	71,11
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	74,62
Riboflavin	>50	75,40
Calciumglycerophosphat	>50	94,48
Triamcinolon, mikronisiert	>50	94,87
Selenhefe	>50	104,94
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	104,98
Natriumhyaluronat	>50	105,24
Scopolaminhydrobromid	>50	112,06
Estradiol-Hemihydrat	>50	130,67
Tosylchloramid-Natrium	>50	134,45
Estriol	>50	143,05
SyrSpend® SF Alka	>50	152,91
Reisstärke	>50	165,98
Oxalsäure	>50	171,30
SyrSpend® SF pH4	>50	222,71
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	240,75
Maisstärke	>50	243,71
Weizenstärke	>50	318,73
Kartoffelstärke	>50	326,62
Fructose	>50	333,54

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	20898	40	20111214
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22499	40	AR-16-FG-014461-01
Caelo	Gelatine, weiß	15320504	22582	45	AR-16-FG-011564-01
Caelo	Gelatine, weiß	20000813	25289	40	20200417*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 165 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 536 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gelatine, weiß	172772	23792	40
Caelo	Gelatine, weiß	154419	23793	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 33 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß*.

- 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	Gelatine, weiß	11019308	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334020	1
Caelo	Gelatine, weiß	11334025	4
Caelo	Gelatine, weiß	12354401	1
Caelo	Gelatine, weiß	12354507	3
Caelo	Gelatine, weiß	14130901	2
Caelo	Gelatine, weiß	14130912	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084801	1
Caelo	Gelatine, weiß	15084806	1
Caelo	Gelatine, weiß	15320502	2
Caelo	Gelatine, weiß	15441902	1
Caelo	Gelatine, weiß	1544191916	1
Caelo	Gelatine, weiß	15441922	1
Caelo	Gelatine, weiß	17277207	1
Caelo	Gelatine, weiß	17277210	1
Caelo	Gelatine, weiß	190907004	1
Caelo	Gelatine, weiß	19090702	1
Caelo	Gelatine, weiß	19090706	1
Caelo	Gelatine, weiß	4110I-01578	1
Caelo	Gelatine, weiß	8031701	1
Caelo	Gelatine, weiß	8051811	1
Caesar & Loretz GmbH	Gelatine, weiß	17277213	1
canea Pharma/noweda	Gelatine, weiß	GR1617	1
EuRho / 20	Gelatine, weiß	1106021-01	1
Euro OTC	Gelatine, weiß	1106021-01	2

- 182 695 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 598 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gelatine, weiß* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	165	0	133 536
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	33	0	182 695

Die Substanz/Substanzgruppe *Gelatine, weiß* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,3636 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 81,8182 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20898	22582	9,09	93,72
22499	22499	0,00	91,62
22582	22582	0,00	88,77
25289	25289	0,00	96,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gentamicinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20640-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gentamicinsulfat; Gentamicini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gentamicinsulfat	17	6	293

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Neomycinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tobramycinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	47,13	–
Riboflavinphosphat-Natrium	65,51	49,03
⋮	⋮	⋮
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	37,56
Magnesiumcitrat	>50	62,35
Zinkgluconat	>50	102,60
Neomycinsulfat	>50	103,04
Carbomer 35000 / 50000	>50	104,50
Tobramycinsulfat	>50	161,77
Natriumtetraborat	>50	266,47
Finasterid	>50	1035,04

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580	60	20130723
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	22604	40	20150119
Caelo	Gentamicinsulfat	192564	25201	40	20191218*
Caelo	Gentamicinsulfat	192564	25201SI	40	20191218*
Caelo	Gentamicinsulfat	20003226	25638	40	20201029*
Caelo	Gentamicinsulfat	20003226	25638SI	40	20201029*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	21081	30	20130919
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21582	60	1411076
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	21697	45	AR-15-FG-012403-01
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837	60	0000010321
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036	22857	40	20161124*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	23782	40	1804343
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882	40	20171206*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025	23882SI	40	20171206*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907036	24866	40	20190823*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2003058	25252	40	20200603*
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2003058	25252SI	40	20200603*
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	20661	40	1411075
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578	60	20121214
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684	60	20140616
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	23210	40	20160411
Fagron	Gentamicinsulfat	19G17-B05-193462	25180	40	20190805
Fagron	Gentamicinsulfat	19G17-B05-193462	25180SI	40	20190805

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1015 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 17 verschiedenen Chargen.

- 132 686 Spektren aus insgesamt 2452 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 710 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	170996	23335	40
Caelo	Gentamicinsulfat	183001	24357	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054	22568	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013	24300	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2107013	25825	50
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2203032	26083	40
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	21580SI†	60
Caelo	Gentamicinsulfat	183001	24357SI	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016	21837SI†	60
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013	24300SI	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907036	24866SI†	40
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2107013	25825SI	50
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2203032	26083SI	50
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	21578SI†	60
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	21684SI†	60

- 145 964 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1891 Spektren von 752 *Apo-Ident*-Kunden aus 317 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 292 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Gentamicinsulfat	1610038-01	1
AHD /Pharmachem Pößneck	Gentamicinsulfat	1506016-02	1
AHD 29.10.14 EK6,12	Gentamicinsulfat	13205004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD Lamotte GmbH	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
AHD	Gentamicinsulfat	13205005	2
ALH	Gentamicinsulfat	15258813	1
ALH	Gentamicinsulfat	15258816	1
Alliance Healtcare	Gentamicinsulfat	2003058-01	3
Alliance Healthcare	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Anzag	Gentamicinsulfat	12146602	1
Anzag	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Anzag	Gentamicinsulfat	1407024-01	1
Anzag	Gentamicinsulfat	17K16-B09-343323	1
Apo Ident/ Noweda	Gentamicinsulfat	1711025	1
Apotheke	Gentamicinsulfat	2003058-02	2
Audor Pharma	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	13024-N05	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	17358616	1
Bombastus	Gentamicinsulfat	700175	1
Caelo	Gentamicinsulfat		3
Caelo	Gentamicinsulfat	100017814	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1106016-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	11113303	2
Caelo	Gentamicinsulfat	11113304	1
Caelo	Gentamicinsulfat	11113308	4
Caelo	Gentamicinsulfat	115258818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12011801	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1205021-02	2
Caelo	Gentamicinsulfat	12146602	8
Caelo	Gentamicinsulfat	12146604	6
Caelo	Gentamicinsulfat	12146605	4
Caelo	Gentamicinsulfat	12146611	11
Caelo	Gentamicinsulfat	12146612	2
Caelo	Gentamicinsulfat	12163204	4
Caelo	Gentamicinsulfat	12163206	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12163207	3
Caelo	Gentamicinsulfat	12163209	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12258813	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1260417	1
Caelo	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Caelo	Gentamicinsulfat	130205005	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03	3
Caelo	Gentamicinsulfat	1305047-03(2mal)	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13091207	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189602	5
Caelo	Gentamicinsulfat	13189603	3
Caelo	Gentamicinsulfat	13189606	6
Caelo	Gentamicinsulfat	13189607	11
Caelo	Gentamicinsulfat	13189608	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13189611	9
Caelo	Gentamicinsulfat	13189612	13
Caelo	Gentamicinsulfat	13189613	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13189614	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13205003	10
Caelo	Gentamicinsulfat	13205004	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13205005	16
Caelo	Gentamicinsulfat	13205006	6
Caelo	Gentamicinsulfat	13205007	2
Caelo	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Caelo	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286565	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	14081307	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1435303	2
Caelo	Gentamicinsulfat	143533504	1
Caelo	Gentamicinsulfat	143535	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14353502	3
Caelo	Gentamicinsulfat	14353503	13
Caelo	Gentamicinsulfat	14353504	12
Caelo	Gentamicinsulfat	14353505	3
Caelo	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303636	1
Caelo	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	3
Caelo	Gentamicinsulfat	150320G	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-01	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1506016-02	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15128818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226501	18
Caelo	Gentamicinsulfat	15226502	14
Caelo	Gentamicinsulfat	1522650217099604	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226508	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15226513	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226514	5
Caelo	Gentamicinsulfat	15226517	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15226518	9
Caelo	Gentamicinsulfat	15258802	14
Caelo	Gentamicinsulfat	15258803	15
Caelo	Gentamicinsulfat	15258805	2
Caelo	Gentamicinsulfat	15258808	10
Caelo	Gentamicinsulfat	15258809	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15258810	17
Caelo	Gentamicinsulfat	15258813	14
Caelo	Gentamicinsulfat	15258815	3
Caelo	Gentamicinsulfat	15258816	16
Caelo	Gentamicinsulfat	15258818	33
Caelo	Gentamicinsulfat	15258819	6
Caelo	Gentamicinsulfat	15258825	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1528802	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1528818	1
Caelo	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-01	3
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1604054-03	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1610036-01	6
Caelo	Gentamicinsulfat	161003602	1
Caelo	Gentamicinsulfat	16119302	1
Caelo	Gentamicinsulfat	16b29-b01-328731	1
Caelo	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17081502	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1709601	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099601	3
Caelo	Gentamicinsulfat	17099603	28
Caelo	Gentamicinsulfat	17099604	18
Caelo	Gentamicinsulfat	17099606	19
Caelo	Gentamicinsulfat	17099606-20180404Ma1	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17099608	23
Caelo	Gentamicinsulfat	1710I-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1711025	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1711025-01	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1711025-02	4
Caelo	Gentamicinsulfat	17332419	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358603	33

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	17358604	11
Caelo	Gentamicinsulfat	17358607	2
Caelo	Gentamicinsulfat	17358609	39
Caelo	Gentamicinsulfat	17358609P-180201-2	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358610	8
Caelo	Gentamicinsulfat	17358616	34
Caelo	Gentamicinsulfat	17358618	12
Caelo	Gentamicinsulfat	17358619	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358623	1
Caelo	Gentamicinsulfat	17358909	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1800104	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18041804	1
Caelo	Gentamicinsulfat	180801301	2
Caelo	Gentamicinsulfat	1808013-01	2
Caelo	Gentamicinsulfat	183001001	1
Caelo	Gentamicinsulfat	183001002	1
Caelo	Gentamicinsulfat	183001004	12
Caelo	Gentamicinsulfat	18300103	6
Caelo	Gentamicinsulfat	18300104	25
Caelo	Gentamicinsulfat	18300108	11
Caelo	Gentamicinsulfat	18300109	33
Caelo	Gentamicinsulfat	183001112	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18300112	25
Caelo	Gentamicinsulfat	18300113	21
Caelo	Gentamicinsulfat	18300114	7
Caelo	Gentamicinsulfat	18399104	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349026	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18G06-B09-354797	1
Caelo	Gentamicinsulfat	18Go6-351916	1
Caelo	Gentamicinsulfat	190703601	1
Caelo	Gentamicinsulfat	1907036-01	1
Caelo	Gentamicinsulfat	192564002	21
Caelo	Gentamicinsulfat	192564003	13
Caelo	Gentamicinsulfat	192564009	4
Caelo	Gentamicinsulfat	192564010	14
Caelo	Gentamicinsulfat	19300109	1
Caelo	Gentamicinsulfat	19300113	1
Caelo	Gentamicinsulfat	200004483010	1
Caelo	Gentamicinsulfat	20004482002	12
Caelo	Gentamicinsulfat	20004482004	1
Caelo	Gentamicinsulfat	20004483001	10
Caelo	Gentamicinsulfat	20004483005	3
Caelo	Gentamicinsulfat	20004483007	3
Caelo	Gentamicinsulfat	20004483010	6
Caelo	Gentamicinsulfat	20004483013	1
Caelo	Gentamicinsulfat	2003058-02	1
Caelo	Gentamicinsulfat	20161102-4	1
Caelo	Gentamicinsulfat	20170829/1	1
Caelo	Gentamicinsulfat	23012015E	1
Caelo	Gentamicinsulfat	2794	1
Caelo	Gentamicinsulfat	31032014E	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3110806	1
Caelo	Gentamicinsulfat	312012	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3265	1
Caelo	Gentamicinsulfat	3714I-01582	1
Caelo	Gentamicinsulfat	4563125	1
Caelo	Gentamicinsulfat	6082013C	1
Caelo	Gentamicinsulfat	7011505	1
Caelo	Gentamicinsulfat	73402189	1
Caelo	Gentamicinsulfat	8702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Gentamicinsulfat	FG1503073	1
Caelo	Gentamicinsulfat	FG1603072	1
Caeol/ Noweda	Gentamicinsulfat	15258803	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Gentamicinsulfat	18300113	1
Caesar & Loretz GmbH Sa...	Gentamicinsulfat	192564010	1
Caesar & Loretz GmbH, A...	Gentamicinsulfat	17358603	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Gentamicinsulfat	183001004	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Gentamicinsulfat	17358609	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Gentamicinsulfat	20004483010	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Gentamicinsulfat	20004482004	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Gentamicinsulfat	18300112	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Gentamicinsulfat	192564010	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Gentamicinsulfat	18300104	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Gentamicinsulfat	18300113	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Gentamicinsulfat	18300104	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Gentamicinsulfat	18300114	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Gentamicinsulfat	192564002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Gentamicinsulfat	192564008	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Gentamicinsulfat	18300112	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Gentamicinsulfat	18300113	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Gentamicinsulfat	20004483001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Gentamicinsulfat	18300108	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Gentamicinsulfat	192564002	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Gentamicinsulfat	192564010	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Gentamicinsulfat	20004482002	2
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	14353503	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17099604	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358607	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358609	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358610	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358616	5
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358618	3
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	17358619	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	183001002	3
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	183001004	9
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300103	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300104	9
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300108	2
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300109	6
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300110	2
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300112	8
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300113	4
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	18300114	5
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	192564002	4
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	192564003	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	192564006	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	192564008	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	192564009	2
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	192564010	5
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	20004482002	4
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	20004482004	3
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	20004483001	6
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	20004483005	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	20004483007	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	20004483009	1
Caesar & Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	20004483010	2
Caesar & Loretz	Gentamicinsulfat	17358603	1
Caesar&Loretz GmbH,25.0...	Gentamicinsulfat	15258802	1
Caesar&Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	15226501	1
Caesar&Loretz GmbH	Gentamicinsulfat	1907036-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caleo/ Noweda	Gentamicinsulfat	17099606	1
Celo/Jenne	Gentamicinsulfat	17099603	1
CL/Gehe	Gentamicinsulfat	17358616	1
Delta Apotheke	Gentamicinsulfat	17358604	2
Ebert & Jacobi	Gentamicinsulfat	1506016-01	1
EuRho / Phönix	Gentamicinsulfat	1610036-02	1
Eurho AHD 20.11.19 EK:1...	Gentamicinsulfat	1808013-02	1
EuRho/Gehe	Gentamicinsulfat	2003058-01	1
Eurho/Noweda	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
EuRho/Noweda	Gentamicinsulfat	1907036-01	2
EuRho/Phoenix	Gentamicinsulfat	1808013-02	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1106016-03	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
eurho	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1711025-01	2
EuRho	Gentamicinsulfat	1808013-01	4
EuRho	Gentamicinsulfat	190703601	1
EuRho	Gentamicinsulfat	1907036-01	2
EuRho	Gentamicinsulfat	FG1112482	1
Eurimpharm1	Gentamicinsulfat	1604054-01	1
euro AHD	Gentamicinsulfat	1711025-015586	1
Euro Gehe	Gentamicinsulfat	1907036-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat		1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-01	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-02	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1106016-03	5
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-01	12
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1205021-02	17
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504701	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-01	9
Euro OTC	Gentamicinsulfat	130504703	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1305047-03	12
Euro OTC	Gentamicinsulfat	13189607	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-01	6
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702403	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-03	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	140702404	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1407024-04	5
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601601	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-01	17
Euro OTC	Gentamicinsulfat	150601602	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1506016-02	28
Euro OTC	Gentamicinsulfat	15258816	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	160405-03	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	160405401	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-01	25
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-02	12
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-03	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1604054-3	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	161003601	3
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-01	21
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-015339	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	161003602	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1610036-02	16
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025-01	36
Euro OTC	Gentamicinsulfat	171102502	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1711025-02	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Gentamicinsulfat	17358609	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1801813-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	180208G/1711025-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013-01	26
Euro OTC	Gentamicinsulfat	180801302	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1808013-02	32
Euro OTC	Gentamicinsulfat	180813-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349519	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	18G06-B09	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907035-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907036	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	190703601	6
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907036-01	44
Euro OTC	Gentamicinsulfat	1907038-01	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2003058	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2003058-01	27
Euro OTC	Gentamicinsulfat	200305802	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2003058-02	22
Euro OTC	Gentamicinsulfat	2911034-02	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	4318A-01582	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	4988304	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	80616-2	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG11112482	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG1501009	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG1706157	1
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG1709241	2
Euro OTC	Gentamicinsulfat	FG1802035	1
Euro/Krieger	Gentamicinsulfat	1711025-02	1
Euro/Phönix	Gentamicinsulfat	1808013-01	1
Euro/Phönix	Gentamicinsulfat	1907036-01	1
Euro/Sana	Gentamicinsulfat	1808013-01	2
EuRoh/ Gehe	Gentamicinsulfat	17358616	1
EuRoh/ Gehe	Gentamicinsulfat	190703601	1
Euroo/Noweda	Gentamicinsulfat	2003058-02	1
Euroo/Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Fagron	Gentamicinsulfat	10A29-N06	1
Fagron	Gentamicinsulfat	10C22N02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11/09-N10	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1106016-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11604054-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11k21-n17	1
Fagron	Gentamicinsulfat	11K21-N17	2
Fagron	Gentamicinsulfat	1205021-02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1221-n02	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12B21-N02	2
Fagron	Gentamicinsulfat	12D26-N05	9
Fagron	Gentamicinsulfat	12D6-N05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Fagron	Gentamicinsulfat	12l17-no2	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13/19-B05-286568	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13189607	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1319-B05-286565	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13D24-N05	8
Fagron	Gentamicinsulfat	13F13-N01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	13I19-B05-286568	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14081307	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14a30-b04-290858	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290858	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294835	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294841	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	5
Fagron	Gentamicinsulfat	14e08b03300619	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06	3
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-301951	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-b06-303640	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14k28-B06-303640	1
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303640	4
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28B06303646	2
Fagron	Gentamicinsulfat	14K28-B06-303646	5
Fagron	Gentamicinsulfat	15121722	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15258802	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15258816	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15803-B07-309482	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15b03-b07-309482	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15B03-B07-309482	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-316255	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15E04-B05-319740	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-320305	3
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322928	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29B09322936	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322936	2
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-322945	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29B0932632	1
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326632	4
Fagron	Gentamicinsulfat	15G29-B09-326635	2
Fagron	Gentamicinsulfat	16829-B01-328731	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328731	4
Fagron	Gentamicinsulfat	16-B-29-B01-328731	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16b29-b01-328915	1
Fagron	Gentamicinsulfat	16B29-B01-328915	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17099606	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17099608	1
Fagron	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17G27-B05	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17G27-B05-340121	2
Fagron	Gentamicinsulfat	17k16-B09-343323	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17K16-B09-343323	1
Fagron	Gentamicinsulfat	17K-16-B09-343323	1
Fagron	Gentamicinsulfat	180810051	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02	3
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349025	7
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349026	2
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349519	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-350	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12B02350204	1
Fagron	Gentamicinsulfat	18C12-B02-350204	4
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09	2
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09-351916	5
Fagron	Gentamicinsulfat	18G06-B09-354797	5
Fagron	Gentamicinsulfat	1914Q-01582	1
Fagron	Gentamicinsulfat	19A22-B05-191434	17
Fagron	Gentamicinsulfat	19-B05-286568	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gentamicinsulfat	19G17-B05-193462	1
Fagron	Gentamicinsulfat	19G17-B05-193462	5
Fagron	Gentamicinsulfat	19G17-B05-193462	2
Fagron	Gentamicinsulfat	19J15-B18-195524	1
Fagron	Gentamicinsulfat	20820-801-197708	1
Fagron	Gentamicinsulfat	20B20-B01	1
Fagron	Gentamicinsulfat	20B20-B01-1977008	1
Fagron	Gentamicinsulfat	20B20-B01-197708	6
Fagron	Gentamicinsulfat	20B20-B1-197708	1
Fagron	Gentamicinsulfat	5214A-01582	1
Fagron	Gentamicinsulfat	B01-1977008	2
Fagron	Gentamicinsulfat	B05-1934602	2
Fagron	Gentamicinsulfat	B09-3547907	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1212646	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1305122	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1709255	1
Fagron	Gentamicinsulfat	FG1711309	2
Fargon	Gentamicinsulfat	13D24-N05	1
Fargon	Gentamicinsulfat	190110014	1
Fargron/AHD	Gentamicinsulfat	12G04-N16	1
Fuijan/Noweda	Gentamicinsulfat	18300108	1
Fuijan/Noweda	Gentamicinsulfat	192564009	1
Fuijan/Noweda	Gentamicinsulfat	FG1709243	3
Fujian FP / Gehe	Gentamicinsulfat	192564002	1
Fujian Fukang Pharmacea…	Gentamicinsulfat	14A30-B04-290861	1
Fujian Fukang Pharmacea…	Gentamicinsulfat	14E08-B03-300619	1
Fujian Fukang Pharmaceu…	Gentamicinsulfat	12G04-N16	2
Fujian Fukang Pharmaceu…	Gentamicinsulfat	14E08-B03-294848	1
Fujian/Noweda	Gentamicinsulfat	FG1802035	2
Fujian	Gentamicinsulfat	FG1706157	1
Gehe am 24.2.14	Gentamicinsulfat	1305047-01	1
Gehe amax	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
Gehe amax	Gentamicinsulfat	2003058-01	1
Gehe/Euro	Gentamicinsulfat	1610036-02	1
Gehe	Gentamicinsulfat	12146604	1
Gehe	Gentamicinsulfat	13205007	1
Gehe	Gentamicinsulfat	14353505	1
Gehe	Gentamicinsulfat	15226517	1
GEHE	Gentamicinsulfat	15258808	1
GEHE	Gentamicinsulfat	15258815	1
Gehe	Gentamicinsulfat	15258818	1
Gehe	Gentamicinsulfat	15E04-B05-319740	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1610036-01	1
Gehe	Gentamicinsulfat	17099606	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1711025-01	1
GEHE	Gentamicinsulfat	17358603	2
Gehe	Gentamicinsulfat	17358609	1
GEHE	Gentamicinsulfat	17358609	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1808013-01	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1808013-02	1
Gehe	Gentamicinsulfat	18300103	1
Gehe	Gentamicinsulfat	18300108	1
Gehe	Gentamicinsulfat	18300109	2
GEHE	Gentamicinsulfat	18300109	1
Gehe	Gentamicinsulfat	1907036-01	1
Gehe	Gentamicinsulfat	19A22-B05-191434	1
Gehe	Gentamicinsulfat	19G17-B05-193462	1
Gehe	Gentamicinsulfat	2002058-01	1
Gehe	Gentamicinsulfat	FG1307194	1
Hedinger	Gentamicinsulfat	1711025-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ichthyol/ALH	Gentamicinsulfat	15258810	1
Kehr	Gentamicinsulfat	110036-02	1
Klosterring	Gentamicinsulfat	15G29-B09	1
Nachprüfung	Gentamicinsulfat	123456	1
Noweda/ Caesar&Lorenz G...	Gentamicinsulfat	192564002	1
Noweda	Gentamicinsulfat	12146602	1
Noweda	Gentamicinsulfat	1305005	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189607	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189611	1
Noweda	Gentamicinsulfat	13189612	1
Noweda	Gentamicinsulfat	140702404	1
Noweda	Gentamicinsulfat	14353504	1
Noweda	Gentamicinsulfat	15226514	1
Noweda	Gentamicinsulfat	15258818	1
Noweda	Gentamicinsulfat	17358616	2
Noweda	Gentamicinsulfat	17358623	1
Noweda	Gentamicinsulfat	18300108	2
Noweda	Gentamicinsulfat	1907036-01	1
noweda	Gentamicinsulfat	192564003	1
ph euro	Gentamicinsulfat	2003058-01	1
PHOENIX 10.03.2014	Gentamicinsulfat	1305047	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	12D26-N05	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226501	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15226502	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	15258816	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	1604054-02	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	16b29-b01-328731	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	17099603	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	1711025-02	2
phoenix	Gentamicinsulfat	17358603	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	17358603	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	17G27-B05-340121	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	18300108	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	18300113	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	20004483001	1
Phoenix	Gentamicinsulfat	3404	1
Phönix Gotha	Gentamicinsulfat	13189611	1
Phönix	Gentamicinsulfat	11113309	1
phönix	Gentamicinsulfat	1214605	1
Phönix	Gentamicinsulfat	12146602	1
Phönix	Gentamicinsulfat	13189611	1
Phönix	Gentamicinsulfat	14353502	1
PHÖNIX	Gentamicinsulfat	15226514	1
Phönix	Gentamicinsulfat	15258818	1
Phönix	Gentamicinsulfat	17099603	1
Phönix	Gentamicinsulfat	17099604	1
phönix	Gentamicinsulfat	18300103	1
Phönix	Gentamicinsulfat	18300109	1
PHÖNIX	Gentamicinsulfat	20004483001	1
Phönix	Gentamicinsulfat	2003058-01	2
Phönix	Gentamicinsulfat	3141	1
Sanacorp 06.01.15 EK 6,20	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Sanacorp WE: 28.09.17 ...	Gentamicinsulfat	15258825	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1305047-03	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189607	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	13189608	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	161003601	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1610036-01	2
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1610036-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Gentamicinsulfat	1711025-02	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	17358603	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	17358604	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	17358618	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	18300109	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	18300112	1
sanacorp	Gentamicinsulfat	18300113	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	18300113	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	18C12-B02-349026	1
Sanacorp	Gentamicinsulfat	FG1711309	1
vdl	Gentamicinsulfat	12146602	1
Yantai Justaware Ph.-CN…	Gentamicinsulfat	14081307	1
Yantai Justaware Ph.-CN…	Gentamicinsulfat	14K28-B06_303646	1
Yantai Justaware Pharma…	Gentamicinsulfat	14K28-B06	1

- 180 837 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 311 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gentamicinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1015	0	132 686
Typ B	0	709	1	145 964
Typ C	0	1832	59	180 837

Die Substanz/Substanzgruppe *Gentamicinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,4089 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,8592 % (> 99,4366 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,8800 % (> 96,7213 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20661	20661	0,00	115,73
21081	21837	4,24	118,78
21578	25201	42,73	84,98
21580	21837	7,12	116,58
21582	21582	0,00	114,41
21684	21582	5,20	113,77
21697	21697	0,00	112,70
21837	21837	0,00	114,84
22604	21837	3,70	118,26
22857	22857	0,00	125,48
23210	21837	6,86	115,92
23782	23782	0,00	116,93
23882	23882	0,00	115,39
24866	24866	0,00	114,83
25180	22857	21,67	123,86
25201	25201	0,00	99,39
25252	25252	0,00	118,80
25638	25638	0,00	96,43

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glucose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20982-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose; Glucosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Glucose	5	2	211

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glucose* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cellulose, mikrokristallin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Fructose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Galactose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Sirup	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Lactose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Saccharose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Xylose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	92,91	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glucose* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose	12294514	20982	40	1402475
Caelo	Glucose	14033901	21363	40	20140214
Caelo	Glucose	14142310	21703	45	20140523
Caelo	Glucose	16050501	22586	40	20160317
Caelo	Glucose	190380	24511	40	20190411*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 205 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 496 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glucose	16157401	23583	40
Caelo	Glucose	180129	23820	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1137 Spektren von 229 *Apo-Ident*-Kunden aus 217 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 210 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
21.03.2017	Glucose	6910499	1
AHD	Glucose	14033908	1
Allianc. Healthc. /c	Glucose	16050510	1
Anzag	Glucose	13329505	1
Apotheke/Defektur Misch...	Glucose		1
Apotheke-SiO2-Mischung	Glucose	18/15	1
Audor Pharma	Glucose	16157402	3
Bombastus	Glucose	160505202	1
Caelo	Glucose	1001313393	1
Caelo	Glucose	10091503	1
Caelo	Glucose	1061703	1
Caelo	Glucose	106213393	1
Caelo	Glucose	1114A03393	1
Caelo	Glucose	11358823	1
Caelo	Glucose	12041801	1
Caelo	Glucose	120718A	1
Caelo	Glucose	12141705	1
Caelo	Glucose	12141706	3
Caelo	Glucose	12141714	2
Caelo	Glucose	12141715	1
Caelo	Glucose	12141717	1
Caelo	Glucose	12141718	3
Caelo	Glucose	12294505	3
Caelo	Glucose	12294509	2
Caelo	Glucose	12294509-3425311150	1
Caelo	Glucose	12294510	3
Caelo	Glucose	12294511	1
Caelo	Glucose	12294514	2
Caelo	Glucose	12294515	2
Caelo	Glucose	12294517	1
Caelo	Glucose	12294519	1
Caelo	Glucose	13041501	1
Caelo	Glucose	1317815	1
Caelo	Glucose	13178701	2
Caelo	Glucose	13178702	1
Caelo	Glucose	13178704	3
Caelo	Glucose	13178707	2
Caelo	Glucose	13178711	2
Caelo	Glucose	13178712	1
Caelo	Glucose	13178715	4
Caelo	Glucose	13178716	1
Caelo	Glucose	13178718	1
Caelo	Glucose	13329501	3
Caelo	Glucose	13329503	3
Caelo	Glucose	13329504	2
Caelo	Glucose	13329507	1
Caelo	Glucose	13329512	7
Caelo	Glucose	14033901	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	14033902	4
Caelo	Glucose	14033906	5
Caelo	Glucose	14033907	5
Caelo	Glucose	14033908	2
Caelo	Glucose	14051401	1
Caelo	Glucose	14051802	1
Caelo	Glucose	14142301	1
Caelo	Glucose	14142303	3
Caelo	Glucose	14142304	1
Caelo	Glucose	14142308	1
Caelo	Glucose	14142310	5
Caelo	Glucose	14142313	2
Caelo	Glucose	14142314	3
Caelo	Glucose	1415U-03393	1
Caelo	Glucose	14319302	1
Caelo	Glucose	14319304	6
Caelo	Glucose	14319308	1
Caelo	Glucose	14319309	3
Caelo	Glucose	14319310	2
Caelo	Glucose	1439304	1
Caelo	Glucose	15021801	1
Caelo	Glucose	15051301	1
Caelo	Glucose	15081831	1
Caelo	Glucose	1509500	3
Caelo	Glucose	15095001	8
Caelo	Glucose	15095003	4
Caelo	Glucose	15095004	3
Caelo	Glucose	15095005	2
Caelo	Glucose	15148801	4
Caelo	Glucose	15148802	6
Caelo	Glucose	15148803	1
Caelo	Glucose	15148807	4
Caelo	Glucose	15148808	4
Caelo	Glucose	15148809	1
Caelo	Glucose	15148810	4
Caelo	Glucose	15148813	1
Caelo	Glucose	15329001	6
Caelo	Glucose	15329002	2
Caelo	Glucose	15329004	4
Caelo	Glucose	15329005	4
Caelo	Glucose	15329006	11
Caelo	Glucose	15329008	2
Caelo	Glucose	15329010	2
Caelo	Glucose	160308G	1
Caelo	Glucose	16050501	19
Caelo	Glucose	16050502	12
Caelo	Glucose	16050503	23
Caelo	Glucose	16050504	1
Caelo	Glucose	16050507	2
Caelo	Glucose	16050508	3
Caelo	Glucose	16050510	3
Caelo	Glucose	16101204	1
Caelo	Glucose	16101205	1
Caelo	Glucose	1614U3393	1
Caelo	Glucose	16157402	5
Caelo	Glucose	16157403	26
Caelo	Glucose	16157406	23
Caelo	Glucose	16157411	10
Caelo	Glucose	16328801	16
Caelo	Glucose	16328803	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	16328805	21
Caelo	Glucose	16328807	6
Caelo	Glucose	16328811	9
Caelo	Glucose	16328812	13
Caelo	Glucose	16328813	1
Caelo	Glucose	1638803	1
Caelo	Glucose	1650502	1
Caelo	Glucose	17041701	1
Caelo	Glucose	17111803	1
Caelo	Glucose	18012902	27
Caelo	Glucose	1801290246/18	1
Caelo	Glucose	18012903	3
Caelo	Glucose	18012905	12
Caelo	Glucose	18012907	37
Caelo	Glucose	18012909	14
Caelo	Glucose	18012910	2
Caelo	Glucose	18012911	6
Caelo	Glucose	18012912	24
Caelo	Glucose	18012913	8
Caelo	Glucose	18012914	17
Caelo	Glucose	18012915	22
Caelo	Glucose	18012916	1
Caelo	Glucose	18012917	10
Caelo	Glucose	18012920	4
Caelo	Glucose	18012921	33
Caelo	Glucose	18012922	6
Caelo	Glucose	18012923	3
Caelo	Glucose	18012926	2
Caelo	Glucose	18111702	1
Caelo	Glucose	1812913	1
Caelo	Glucose	19028005	1
Caelo	Glucose	190320011	1
Caelo	Glucose	190380002	4
Caelo	Glucose	190380003	34
Caelo	Glucose	190380006	7
Caelo	Glucose	190380007	1
Caelo	Glucose	190380009	25
Caelo	Glucose	19038001	4
Caelo	Glucose	190380011	2
Caelo	Glucose	19038002	41
Caelo	Glucose	19038003	5
Caelo	Glucose	19038005	9
Caelo	Glucose	19038006	11
Caelo	Glucose	19038007	34
Caelo	Glucose	1914I03393	1
Caelo	Glucose	20004066001	2
Caelo	Glucose	20004066002	2
Caelo	Glucose	20004066004	20
Caelo	Glucose	20004066005	1
Caelo	Glucose	20004066006	2
Caelo	Glucose	20004066008	36
Caelo	Glucose	20004066010	4
Caelo	Glucose	20004066011	1
Caelo	Glucose	20004066013	1
Caelo	Glucose	20004066015	3
Caelo	Glucose	20004066017	2
Caelo	Glucose	20004066018	7
Caelo	Glucose	20004066020	3
Caelo	Glucose	20004066021	2
Caelo	Glucose	20004066023	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose	2000406611	1
Caelo	Glucose	2004066008	1
Caelo	Glucose	2004066014	1
Caelo	Glucose	2004066021	1
Caelo	Glucose	2004066023	1
Caelo	Glucose	2013Q-03393	1
Caelo	Glucose	2021902	1
Caelo	Glucose	2051701	1
Caelo	Glucose	208223393	1
Caelo	Glucose	2102201301	1
Caelo	Glucose	214U-03393	1
Caelo	Glucose	23091401	1
Caelo	Glucose	250004066021	1
Caelo	Glucose	25061204	1
Caelo	Glucose	2513M03393	1
Caelo	Glucose	26041303	1
Caelo	Glucose	28111714	1
Caelo	Glucose	2x18012915	1
Caelo	Glucose	3121402	1
Caelo	Glucose	3214M-03393	1
Caelo	Glucose	3513I-03393	1
Caelo	Glucose	3918M-03393	1
Caelo	Glucose	402313393	2
Caelo	Glucose	4071505	1
Caelo	Glucose	4117I-03393	1
Caelo	Glucose	4313Q3393	1
Caelo	Glucose	4616I-03393	1
Caelo	Glucose	4713l-03393	1
Caelo	Glucose	5013I3393	1
Caelo	Glucose	5081401	1
Caelo	Glucose	551616157406	1
Caelo	Glucose	6031505	1
Caelo	Glucose	6071717	1
Caelo	Glucose	69010513	1
Caelo	Glucose	7091705	1
Caelo	Glucose	712213393	1
Caelo	Glucose	8031703	1
Caelo	Glucose	8091810	1
Caelo	Glucose	AKD14	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Glucose	20004066006	3
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Glucose	190380003	3
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Glucose	20004066011	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Glucose	19038002	2
Caesar & Loretz GmbH/No…	Glucose	190380009	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Glucose	20004066013	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Glucose	19038002	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	16157403	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012909	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012912	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012915	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012921	10
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012922	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	18012926	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	190380002	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	190380003	6
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	19038001	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	190380010	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	19038002	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	19038005	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	19038006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	19038007	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	20004066004	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	20004066005	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose	20004066011	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Glucose	18012921	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Glucose	190380003	2
Caesar & Loretz Hilden/...	Glucose	190380003190380009	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Glucose	19038007	1
Caesar & Loretz Hilden	Glucose	18012914	2
Caesar & Loretz Hilden	Glucose	18012915	1
Caesar & Loretz Hilden	Glucose	19038002	3
Caesar & Loretz Hilden	Glucose	20004066004	1
Caesar & Loretz	Glucose	16157402	1
Caesar & Loretz	Glucose	18012923	1
Caesar&Loretz GmbH	Glucose	19038006	3
Caesar&loretz,Anzag	Glucose	12294509	1
Caesar&Loretz	Glucose	15148808	1
Euro OTC	Glucose		1
Euro OTC	Glucose	15148808	1
Euro OTC	Glucose	16050501	1
Euro OTC	Glucose	16050502	2
Euro OTC	Glucose	18012905	3
Euro OTC	Glucose	18012922	1
Fagron	Glucose	13178716	1
Fagron	Glucose	14142303	1
Fagron	Glucose	15329005	2
Fiebig 02.05.2019	Glucose	18012915	1
Fiebig	Glucose	18012907	1
GEHE 17.07.2014	Glucose	14033907	1
Gehe 27.11.14	Glucose	14142309	1
Gehe Kassel	Glucose	14142313	1
GEHE	Glucose	13178715	1
Gehe	Glucose	16157403	2
GEHE	Glucose	16157406	1
GEHE	Glucose	16328801	1
Gehe	Glucose	16328803	1
Gehe	Glucose	16328805	2
GEHE	Glucose	16328805	1
Gehe	Glucose	163288205	1
Gehe	Glucose	18012902	1
GEHE	Glucose	18012902	2
Gehe	Glucose	18012907	2
GEHE	Glucose	18012907	4
Gehe	Glucose	18012912	1
GEHE	Glucose	18012912	2
Gehe	Glucose	18012914	1
Gehe	Glucose	18012915	2
GEHE	Glucose	18012915	4
Gehe	Glucose	18012921	2
Gehe	Glucose	190380003	4
GEHE	Glucose	19038002	2
Gehe	Glucose	19038003	1
Gehe	Glucose	19038007	1
Gehe	Glucose	20004066004	2
Geibo/Noweda	Glucose	18012907	1
Ichtyol-Ges HH/Sanacorp	Glucose	18012909	1
Jenne	Glucose	12141705	1
Klenk	Glucose	16050502	1
Nachprüfung	Glucose		1
Noweda	Glucose	18012922	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Glucose	20004066014	1
PHOENIX 30.05.2014	Glucose	13329514	1
PHOENIX 30.05.2014	Glucose	14033902	1
Phoenix	Glucose	14142310	1
Phoenix	Glucose	15148801	1
Phoenix	Glucose	15329010	2
Phoenix	Glucose	16050501	1
Phoenix	Glucose	16050503	4
Phoenix	Glucose	190380009	1
Phoenix	Glucose	191250611	1
Phönix/Fagon	Glucose	16328807	1
Phönix	Glucose	13178701	1
PHÖNIX	Glucose	16328805	2
PHÖNIX	Glucose	16328812	3
PHÖNIX	Glucose	18012902	1
Rondell Apotheke	Glucose	15329003	1
Sanacorp	Glucose	12294509	1
Sanacorp	Glucose	18012907	2
Sanacorp	Glucose	18012909	1
Sonnen-Apotheke Wefensl…	Glucose	17/16	1
Sonnen-Apotheke Wefensl…	Glucose	21/17Glucose-SiO2-M	1
Sonnen-Apotheke Wefensl…	Glucose	34/16	1

- 181 591 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 406 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	205	0	133 496
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	1132	5	181 591

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0732 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,5602 % (> 99,2964 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20982	20982	0,00	210,03
21363	24511	12,77	219,08
21703	20982	6,16	214,34
22586	20982	4,06	214,19
24511	24511	0,00	229,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glucose-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20031-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glucose-Monohydrat; Glucosum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Glucose-Monohydrat	12	17	452

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Betain-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Folsäure-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Fructose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Sirup	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Lactose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lithiumorotat-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Saccharose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	87,36	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glucose-Monohydrat	171368	23304	40	20170601*
Caelo	Glucose-Monohydrat	173050	23802	40	20171110*
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964	25627	40	20210115*
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003963	25637	40	20210115*
Caelo	Glucose-Monohydrat	20002144	25653	40	20200813*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006	21905	60	20150914*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016	22308	60	20160129*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006	22538	40	20160511*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002	23006	40	20170213*
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005	24162	40	20180718*
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	20799	40	20120105
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	21274	40	20140304

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 520 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 133 181 Spektren aus insgesamt 2457 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 710 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	23025	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	190733	24506	40
Caelo	Glucose-Monohydrat	182174	24906	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	21285	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	22692	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004	23545	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009	23897	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020	24418	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1904029	24640	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1908012	24860	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2001006	25083	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2006007	25310	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2009024	25461	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2103027	25671	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2107024	25772	50
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2109008	25824	50
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2202015	26040	40
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2202015	26040SI	10

- 145 964 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3085 Spektren von 657 *Apo-Ident*-Kunden aus 460 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 452 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Glucose-Monohydrat		1
73098/Gehe	Glucose-Monohydrat	E388S	1
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1164J15	1
ACM	Glucose-Monohydrat	KNC1282J14	1
AHD	Glucose-Monohydrat	14102407	1
Alliance/EurRho	Glucose-Monohydrat	2103027-01	1
Alliance	Glucose-Monohydrat	16049101	1
Allianz Healthcare	Glucose-Monohydrat	19073305	1
allianz	Glucose-Monohydrat	1543409	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	14334810	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	16184808	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	17005804	1
Anzag	Glucose-Monohydrat	17136805	1
Apoident/ Phoenix	Glucose-Monohydrat	2009024-01	1
Apo-Ident/Phoenix	Glucose-Monohydrat	1701002-01	1
Apo-Ident/Phoenix	Glucose-Monohydrat	1707004-01	3
apo-ident	Glucose-Monohydrat	1604006-02	1
Apotheke im Forum	Glucose-Monohydrat	17010002-01	1
Audor Pharma	Glucose-Monohydrat	E732N	1
Beiersdorf/Phönix	Glucose-Monohydrat	L6209	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	14334802	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Glucose-Monohydrat	15413410	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	16184810	2
Bombastus	Glucose-Monohydrat	1807005-01	1
Bombastus	Glucose-Monohydrat	18101901	2
Bombastus	Glucose-Monohydrat	18214703	3
Caello/Phönix	Glucose-Monohydrat	15095601	3
Caelo	Glucose-Monohydrat		3
Caelo	Glucose-Monohydrat	10159501	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1073303	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11021509	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082014	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11082020	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	111111111	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314516	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314519	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314526	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11314528	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	1134506	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284202	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284204	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284206	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284219	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284222	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284229	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284230	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	12284231	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12345	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	123456	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	12435	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	12G30-NO01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157002	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157005	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157007	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157008	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157011	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157012	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157013	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157017	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157019	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157022	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	13157026	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1410019-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102401	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102407	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102411	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102412	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102415	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102416	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102418	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102420	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102421	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102424	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102427	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	14102430	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334802	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334805	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334806	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334807	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334808	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334809	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334810	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	14334811	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	150302G	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095601	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095602	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095603	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095605	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095606	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095611	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15095612	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180001	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180002	17
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180003	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180005	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180010	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180012	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180013	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180015	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	15180016	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1518002	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413301	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413302	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413303	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304	27
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413304/20160309/6	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413401	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413402	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413405	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413409	25
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413410	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413412	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	15413413	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	154134o2	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	160101	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	160400601	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1604104	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049101	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049102	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049103	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049104	18
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049105	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049107	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	16049108	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	1607024-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1618401	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184616	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184801	19
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184802	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184807	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184808	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184810	23
Caelo	Glucose-Monohydrat	16184816	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005801	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005802	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025312	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025458	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025517	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170058025621	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005803	33
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005804	9
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005805	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005811	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005812	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	17005813	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	1701002-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	170100401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	170323183	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1707004-001	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1707004-01	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136801	29
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136801/P-11101722	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136802	16
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136804	19
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136804x2	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	17136805	14
Caelo	Glucose-Monohydrat	17305003	47
Caelo	Glucose-Monohydrat	17305004	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	1801009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1801009-01	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	180101901	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	180101907	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	180300004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030003	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030004	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030005	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	18030006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1803006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18064912	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	180700501	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1807005-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	1807005-02	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18071402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101901	66
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101902	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101903	23
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101907	33
Caelo	Glucose-Monohydrat	18101909	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18107907	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1810901	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1810907	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1811020-01	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	181197	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	181401903	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214701	20
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214702	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214703	53
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214704	20
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214708	27

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214709	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214710	8
Caelo	Glucose-Monohydrat	18214712	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	182414703	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	1891009-01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	190073303	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	190402901	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073033	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073301	12
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073302	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	190733023	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073303	70
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073304	17
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073305	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073309	24
Caelo	Glucose-Monohydrat	19073310	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	190801201	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	19248600	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	192486002	15
Caelo	Glucose-Monohydrat	192486003	52
Caelo	Glucose-Monohydrat	192486004	19
Caelo	Glucose-Monohydrat	192486006	11
Caelo	Glucose-Monohydrat	192486007	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	200002144002	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	20002144002	51
Caelo	Glucose-Monohydrat	20002144005	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	20002144006	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	20002144007	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	20002144022	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	200021444005	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964001	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964002	25
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964004	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964008	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964009	10
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964012	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964013	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964015	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	20003964016	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004180002	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2000418009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182001	4
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182002	6
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182003	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182007	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182008	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182009	13
Caelo	Glucose-Monohydrat	20004182010	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	2002144006	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	200415PJK01	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2004182009	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2017Q-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	210018586004	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	210018860008	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	21001886003	5
Caelo	Glucose-Monohydrat	21001886004	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	21001886005	7
Caelo	Glucose-Monohydrat	21001886009	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glucose-Monohydrat	21001886011	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	21002018013	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	21004018003	3
Caelo	Glucose-Monohydrat	21004018007	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	21004018011	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	21004018014	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2101402	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2103027-01	2
Caelo	Glucose-Monohydrat	219317005803	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2222222222	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	23051801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2315Q-02209NP	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2316E-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	24081801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	26061802	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	27081801	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2743	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2745	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	2795	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	28051507	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	3612J-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	4616M-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5051401	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	5092	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	613011-3p	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	716I-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	718A-02209	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	719092G	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	72714068	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	8697	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	E144C	1
Caelo	Glucose-Monohydrat	UIUJHJH	1
Caeo	Glucose-Monohydrat	1049103	1
Caeolo / noweda	Glucose-Monohydrat		1
Caeolo/Noweda	Glucose-Monohydrat	15413301	1
Caeolo/Phönix	Glucose-Monohydrat	16184810	2
Caesa/Phoenix	Glucose-Monohydrat	15413304	1
Caesar & Lorenz	Glucose-Monohydrat	13157007	1
Caesar & Loretz / Gehe	Glucose-Monohydrat	18214703	3
Caesar & Loretz GmbH / ...	Glucose-Monohydrat	19073310	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Glucose-Monohydrat	19073303	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Glucose-Monohydrat	19073309	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Glucose-Monohydrat	192486003	3
Caesar & Loretz GmbH / ...	Glucose-Monohydrat	20003964002	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Glucose-Monohydrat	21001886008	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Glucose-Monohydrat	18214703	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Glucose-Monohydrat	192486004	6
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Glucose-Monohydrat	192486002	2
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Glucose-Monohydrat	19073310	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Glucose-Monohydrat	192486007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	192486003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	20002144002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Glucose-Monohydrat	20002144005	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Glucose-Monohydrat	20002144002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Glucose-Monohydrat	2009024-01	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Glucose-Monohydrat	18214704	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Glucose-Monohydrat	20002144002	4
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Glucose-Monohydrat	20003964015	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Glucose-Monohydrat	20004182009	4
Caesar & Loretz GmbH/No...	Glucose-Monohydrat	19073303	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Glucose-Monohydrat	20004182003	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Glucose-Monohydrat	19073309	4
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Glucose-Monohydrat	20003964002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Glucose-Monohydrat	20002144002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Glucose-Monohydrat	20003964002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Glucose-Monohydrat	20004182003	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	128214703	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15180010	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15180013	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	15413402	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	17005802	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18101901	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18101907	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18179716	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18214701	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18214703	17
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18214704	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18214708	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	18214710	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	19073301	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	19073302	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	19073303	20
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	19073304	7
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	19073305	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	19073309	6
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	19073310	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	192486002	4
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	192486003	11
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	192486004	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	192486006	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20000461007	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20002144002	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20002144006	6
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20002144007	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20003963001	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20003964001	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20003964002	7
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20003964005	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20003964009	4
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20003964012	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20003964015	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182001	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182002	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182003	3
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182004	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182006	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182007	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182008	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	20004182009	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	2004182010	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21001886003	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21001886004	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21001886005	5
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21001886008	2
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21001886009	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21001886011	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21004018003	1
Caesar & Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	21004018013	1
Caesar & Loretz GmbHKehr	Glucose-Monohydrat	192486002	1
Caesar & Loretz/ Caesar...	Glucose-Monohydrat	18030004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz/Noweda	Glucose-Monohydrat	16049102	1
Caesar & Loretz/Phönix	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Caesar und Loretz GmbH	Glucose-Monohydrat	16184807	1
Calo	Glucose-Monohydrat	15180010	2
Cealo/ Noweda	Glucose-Monohydrat	15413412	1
Cealo/Noweda	Glucose-Monohydrat	20003964012	2
Cealo	Glucose-Monohydrat	13157017	1
Cealo	Glucose-Monohydrat	14102430	1
Celo/Jenne	Glucose-Monohydrat	20003964009	1
Dermapharm	Glucose-Monohydrat	1601016-02	1
dextro energy / Noweda	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4163	2
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4164	1
Dextro Energy GmbH/Gehe	Glucose-Monohydrat	L4274	1
Dextro Energy GmbH/Sana...	Glucose-Monohydrat	L1299	1
Dextro Energy	Glucose-Monohydrat	13171	1
dextro energy	Glucose-Monohydrat	19016127	1
dextro energy	Glucose-Monohydrat	19050634	1
Dextro EnergyGmbH	Glucose-Monohydrat	L4036	1
Dextro EnergyGmbH	Glucose-Monohydrat	L4273	1
Dextro ernergy Gmbh	Glucose-Monohydrat	L6043	1
Dextro GmbH/Noweda	Glucose-Monohydrat	L5301	1
Dextro/Krieger/15.05.13	Glucose-Monohydrat	13092	1
dextroenergy	Glucose-Monohydrat	190161027	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110912HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	110913HJK02	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	120912HML02	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	160915HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	180213HJK01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	30912HML01	1
Eigenherstellung	Glucose-Monohydrat	40615HJK01	1
EuRho / Alliance	Glucose-Monohydrat	2103027-01	1
EuRho/GEHE	Glucose-Monohydrat	1410019-01	1
EuRho/Noweda	Glucose-Monohydrat	2103027-01	7
EuRho/Phoenix	Glucose-Monohydrat	140500401	1
EuRho/Phoenix	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Eurho/Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	1108061-02	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	151780	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1604006-0104932048	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	1707004-01	2
EuRho	Glucose-Monohydrat	2006007-01	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	2103027-01	1
EuRho	Glucose-Monohydrat	2710Q-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	103027-012	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1103027-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1108061-01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1114U2209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1204044-02	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-01	9
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-02	10
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1210034-03	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	130503001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-01	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1305030-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140004-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	14005004-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101901	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1401019-01	15
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140101902	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-01	16
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	140500402	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1405004-02	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1406212209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	141001901	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-01	7
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1410019-02	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150402801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-01	14
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1504028-02	10
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15040281	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	150900601	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-01	19
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-02	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1509006-1	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15095601	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	151780	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	15180010	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160101601	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-01	23
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1601016-02	5
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	16040060-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-01	32
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160400602	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1604006-02	29
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-01	17
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1607024-02	30
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	160704-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	16184807	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002_01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-01	29
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170100202	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1701002-02	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004-001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170700401	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1707004-01	63
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	170704401	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	17136801	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	17136804	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009_01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100901	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1801009-01	66
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180100941	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18070005-001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	180700501	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005-01	41
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1807005-02	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18070501	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18070521	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18101901	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	181101001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	181102001	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020-01	32
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020-02	8
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	181102003	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1811020-1	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18110201-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18111020-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	18214704	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	187005-001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1900402901	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1904029/01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	190402901	4
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1904029-01	49
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	190429-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1908010-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	1908012-01	41
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	19080122-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	190801241	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	200007-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	20009024-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2001006-001	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	200100601	6
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2001006-01	45
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	200600-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	200600701	3
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2006007-01	27
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	200902401	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2009024-01	53
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2013U-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	20160405-04	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2023012-1	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2103027	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2103027-01	41
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2103207-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2107024_02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2107024-01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2107024-02	8
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	210724-02	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2109008-01	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	23051802	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	2313E-02209	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	31102013B	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	8638943	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	96-01	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E255L	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E267X	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E617K	1
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E732N	2
Euro OTC	Glucose-Monohydrat	E777P	1
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1701002-01	1
Euro OTG/ AHD	Glucose-Monohydrat	1801009-01	1
Euro Pharma/Phönix	Glucose-Monohydrat	2103027-01	3
EuRo/ Noweda	Glucose-Monohydrat	1904029-01	1
Euro/ Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1504028-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1
Euro/Krieger	Glucose-Monohydrat	1807005-01	1
Euro/Noweda	Glucose-Monohydrat	1604006-02	2
Euro/Phönix	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
Euro/Phönix	Glucose-Monohydrat	1811020-01	1
Euroo	Glucose-Monohydrat	1604006-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glucose-Monohydrat		1
Fagron	Glucose-Monohydrat	11L19-N13	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12B09-N05	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-NO1	12
Fagron	Glucose-Monohydrat	12G30-NO1	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A_NO1	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-n01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-NO1	6
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-No1	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13A25-NO1	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13B01-N03	5
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25N09	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	8
Fagron	Glucose-Monohydrat	13h06-n08	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	17
Fagron	Glucose-Monohydrat	13H14-B06-289483	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1404-B08-298601	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	1404-B08-298604	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1407-808-307707	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14102420	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14104-B08-302707	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291137	7
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291138	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B04-B01-291143	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	14b28-b02-291353	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291353	11
Fagron	Glucose-Monohydrat	14B28-B02-291354	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14D30-B06-294678	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-808	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08-298601	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04-B08-298602	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	14I04B8298602	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1509006-01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	151780-0004	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	1521-B06-309508	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	15A21-B06-309508	3
Fagron	Glucose-Monohydrat	15B01291137	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	17136805	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	18101903	2
Fagron	Glucose-Monohydrat	270313PML01	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	3413E-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4213Q-02209	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	4562135	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	8G31-N09	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E0AJ5	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E144C	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E524W	1
Fagron	Glucose-Monohydrat	E571X	1
Fargon	Glucose-Monohydrat	13C25-N09	1
Fargron	Glucose-Monohydrat	13A25-N01	1
Fiebig/ Dextropur	Glucose-Monohydrat	L7045	1
Fiebig	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Fragon	Glucose-Monohydrat	13H06-N08	1
Frey+Lau GmbH	Glucose-Monohydrat	1601016-01	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02141714	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Glucose-Monohydrat	243/02142614	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Glucose-Monohydrat	13157026	2
GEHE	Glucose-Monohydrat	17005803	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
GEHE	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	17305003	1
GEHE	Glucose-Monohydrat	18030003	2
Gehe	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Gehe	Glucose-Monohydrat	18214703	1
Gutenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	14B04-B01	1
Kehr	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Klosterring	Glucose-Monohydrat	17136802	1
Kyberg Experts	Glucose-Monohydrat	L9009	1
Mohrenapo	Glucose-Monohydrat	192486003	1
Noweda 10.02.2015	Glucose-Monohydrat	14334802	3
Noweda 10.032016	Glucose-Monohydrat	15413304	2
Noweda 30.07.2015	Glucose-Monohydrat	15095612	1
Noweda/EuRho 01.02.2021...	Glucose-Monohydrat	2009024-01	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1204044-01	2
Noweda	Glucose-Monohydrat	1210034	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	151780	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1601016-01	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1607024-02	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	17005801	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1701002-01	2
Noweda	Glucose-Monohydrat	1807005-01	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	18101909	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1811020-02	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	1904029-01	3
Noweda	Glucose-Monohydrat	1908012-01	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	2006007-01E777P	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	2009024-01	1
Noweda	Glucose-Monohydrat	E882R	2
Pala	Glucose-Monohydrat	18214704	1
Pala	Glucose-Monohydrat	192486002	1
Ph.Eur.8.0	Glucose-Monohydrat	1401019-02	1
pharma gmbh	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Phoenix/Cealo	Glucose-Monohydrat	17305004	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	1707004-01	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	18101901	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	18214710	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	192486002	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	192486007	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	20003963001	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	2100186003	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	210702402	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	3242	1
Phoenix	Glucose-Monohydrat	3385	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	1405004-02	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	17136801	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	17305003	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	18101901	1
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	18214703	3
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	19073303	2
Phönix Gotha	Glucose-Monohydrat	192486003	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1210334-02	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1401019-01	1
phönix	Glucose-Monohydrat	16049101	1
phönix	Glucose-Monohydrat	16049104	1
phönix	Glucose-Monohydrat	16184816	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Glucose-Monohydrat	1801009-01	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	18030005	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1807005-01	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	18101901	2
Phönix	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	18214703	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	1904029-01	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	19073304	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	192486003	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	20003963001	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	20003964009	1
Phönix	Glucose-Monohydrat	2006007-01	1
Roquette Freres/AHD	Glucose-Monohydrat	12G30-N01	1
Roquette Lestrem FR/ No...	Glucose-Monohydrat	1210034-02	1
Roquette Lestrem	Glucose-Monohydrat	160702402	1
Roquette Lestrem	Glucose-Monohydrat	1904029-01	8
Roquette/Phoenix	Glucose-Monohydrat	E732N	1
sana	Glucose-Monohydrat	15095601	2
Sanacop	Glucose-Monohydrat		1
Sanacorp,30.03.17, 7,12EUR	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	12284230	1
sanacorp	Glucose-Monohydrat	13157026	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	14102430	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1607024-01	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	16184810	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1807005-02	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	18101903	2
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	18101907	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	1811020	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	18214703	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	18214704	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	19073301	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	19073303	1
sanacorp	Glucose-Monohydrat	19073304	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	192486002	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	20004182008	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	2001006-01	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	21001886009	1
Sanacorp	Glucose-Monohydrat	3/AKD100	1
sittig	Glucose-Monohydrat	17005805	1
Sonnenberg-Apotheke	Glucose-Monohydrat	140500401	1

- 179 643 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 169 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glucose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	520	0	133 181
Typ B	0	710	0	145 964
Typ C	0	3082	3	179 643

Die Substanz/Substanzgruppe *Glucose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1549 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,9028 % (> 99,8055 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20799	22538	6,00	161,14
21274	21905	6,06	164,92
21905	21905	0,00	159,37
22308	22308	0,00	163,21
22538	22538	0,00	161,89
23006	23006	0,00	161,29
23304	23304	0,00	162,27
23802	23802	0,00	164,30
24162	24162	0,00	166,50
25627	25627	0,00	164,43
25637	25637	0,00	163,64
25653	25653	0,00	164,04

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glutamin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`23150-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glutamin; Glutaminum; L-Glutamin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Glutamin	6	5	1

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Glutaminsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glutathion	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	179,24	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Glutamin	1702007	23150	40	20170322*
Euro OTC	Glutamin	1706010	23543	40	20170802*
Euro OTC	Glutamin	2003034	25238	40	20200619*
Euro OTC	Glutamin	2006029	25347	40	20200813*
Euro OTC	Glutamin	2011010	25458	40	20201208*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23415	40	20170601
Fagron	Glutamin	17E05-B06-334869	23416	40	AR-17-FG-016178-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glutamin	1802010	23950	40
Euro OTC	Glutamin	1806001	24121	40
Euro OTC	Glutamin	1901009	24483	40
Euro OTC	Glutamin	2101010	25576	40
Euro OTC	Glutamin	2108006	25773	50

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutamin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glutamin	1706010-01	1

- 182 727 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 620 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutamin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	1	0	182 727

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutamin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9011 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23150	23150	0,00	207,65
23415	23416	1,70	214,16
23416	23416	0,00	213,85
23543	23543	0,00	207,18
25238	25238	0,00	208,10
25347	25347	0,00	210,92
25458	25458	0,00	213,44

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glutaminsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20436-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glutaminsäure; Acidum glutamicum; Acidum glutaminicum; L-Glutaminsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Glutaminsäure	4	2	2

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glutamin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glutathion	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycin	90,28	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	22562	40	20160523*
Euro OTC	Glutaminsäure	1604056	24124	40	20180613*
Euro OTC	Glutaminsäure	2002044	25158	40	20200513*
Fagron	Glutaminsäure	11I30-N02	20840	40	AR-15-FG-010446-02
Fagron	Glutaminsäure	15G31-B08-311884	23599	40	20150817

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glutaminsäure	1907031	24788	40
Euro OTC	Glutaminsäure	2008026	25405	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glutaminsäure	28071505	1
Fagron	Glutaminsäure	3031502	1

- 182 726 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutaminsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	2	0	182 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutaminsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9004 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20840	20840	0,00	175,69
22562	22562	0,00	181,85
23599	22562	7,73	192,52
24124	24124	0,00	178,66
25158	25158	0,00	165,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glutathion**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20366-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glutathion; Glutathionum; L-Glutathion; L-Glutathionum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Glutathion	6	5	4

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Glutamin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glutaminsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	96,85	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Glutathion	1102019-02	21788	60	AR-15-FG-008218-01
Euro OTC	Glutathion	1703008	23143	40	20170327*
Euro OTC	Glutathion	1808036	24314	40	20180919*
Euro OTC	Glutathion	2002042	25250	40	20200622*
Euro OTC	Glutathion	2007021	25337	40	20200810*
Fagron	Glutathion	18C01-B08-347604	24059	40	20180416

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Glutathion*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Glutathion	1711009	23729	40
Euro OTC	Glutathion	1901052	24491	40
Euro OTC	Glutathion	1905011	24675	40
Euro OTC	Glutathion	2105017	25680	40
Fagron	Glutathion	19B04-B04-365527	25439	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glutathion*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Glutathion	1905011-01	1
Euro OTC	Glutathion	2002042-01	13
Fagron	Glutathion	14H21-B02	1
Farmalabor	Glutathion	P1700811	1

- 182 712 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glutathion* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	16	0	182 712

Die Substanz/Substanzgruppe *Glutathion* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21788	21788	0,00	169,26
23143	23143	0,00	174,35
24059	25337	13,18	178,60
24314	24314	0,00	150,52
25250	25250	0,00	163,33
25337	25337	0,00	166,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glycin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20823-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glycin; Glycinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Glycin	10	9	10

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Glycin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Leucin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Levocarnitin	116,28	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Glycin	13157303	21687	60	20130625
Caelo	Glycin	14147006	21818	60	AR-16-FG-012263-01
Caelo	Glycin	15262518	23124	40	20150910
Caelo	Glycin	170265	23295	40	20170315*
Caelo	Glycin	173493	23834	40	20180117*
Caelo	Glycin	20001656	25218	40	20200703*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21284	40	20140328
Euro OTC	Glycin	1402022-01	21534	60	AR-15-FG-005430-01
Euro OTC	Glycin	1801005	23912	40	20180125*
Fagron	Glycin	12G13-N04	20823	40	1401163
Fagron	Glycin	13G09-N03	21276	40	20120711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 201 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 370 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glycin	191009	24507	40
Euro OTC	Glycin	1605035	22683	40
Euro OTC	Glycin	1704015	23387	40
Euro OTC	Glycin	1906006	24793	40
Euro OTC	Glycin	1911011	25103	40
Euro OTC	Glycin	2005028	25291	40
Euro OTC	Glycin	2009013	25424	40
Euro OTC	Glycin	2101030	25529	40
Euro OTC	Glycin	2203024	26038	40
Euro OTC	Glycin	2203024	26038SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 304 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycin*.
- 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	Glycin	14147005	1
Caelo	Glycin	15262502	2
Caelo	Glycin	15262503	1
Caelo	Glycin	15262504	1
Caelo	Glycin	15262518	1
Caelo	Glycin	17026502	1
Caelo	Glycin	19100902	3
Caesar & Loretz GmbH	Glycin	17349306	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycin	19100902	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycin	19100903	2
Euro OTC	Glycin	1801005-01	1
Euro OTC	Glycin	2101030-01	1
Sanacorp	Glycin	17349306	1

- 182 711 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 610 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	133 201
Typ B	0	370	0	146 304
Typ C	0	17	0	182 711

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,3784 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20823	20823	0,00	202,40
21276	20823	13,97	204,98
21284	21534	13,20	187,45
21534	21534	0,00	183,83
21687	21534	14,91	188,61
21818	21818	0,00	220,68
23124	20823	31,83	198,81
23295	23295	0,00	217,59
23834	23834	0,00	187,42
23912	23912	0,00	185,39
25218	25218	0,00	211,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Glycopyrroniumbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`23076-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Glycopyrroniumbromid; Glycopyrronii bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Glycopyrroniumbromid	4	3	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clobetasolpropionat	112,07	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Glycopyrroniumbr…	16E09-B08-331027	23076	40	1707615
Fagron	Glycopyrroniumbr…	16E09-B08-331027	23077	40	20160530
Fagron	Glycopyrroniumbr…	18C30-B07-350744	24183	40	20180502
Fagron	Glycopyrroniumbr…	18G25-B01-356318	24575	40	20180907
Fagron	Glycopyrroniumbr…	20B03-F12-368270	25440	40	20200228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Glycopyrroniumbromid	17D28-B04-341606	23939	40
Fagron	Glycopyrroniumbromid	21A08-F03-376481	25742	50
Fagron	Glycopyrroniumbromid	21H13-B22-215731	25906	40
Fagron	Glycopyrroniumbromid	21H13-B22-215731	25906SI	10

- 146 534 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Glycopyrroniumbromid	18C30-B07-350744	3
Fagron	Glycopyrroniumbromid	21A08-F03-376481	1

- 182 724 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem

Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Glycopyrroniumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	140	0	146 534
Typ C	0	4	0	182 724

Die Substanz/Substanzgruppe *Glycopyrroniumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23076	23076	0,00	131,81
23077	23076	2,71	131,41
24183	23076	6,38	130,27
24575	23076	10,35	130,05
25440	23076	12,77	129,55

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gramicidin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20203-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gramicidin; Gramicidinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gramicidin	5	3	7

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bacitracin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tyrothricin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Uridin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Tyrothricin	70,88	56,14
⋮	⋮	⋮
Methylprednisolon	>50	101,96
Triamcinolonacetonid	>50	106,06
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	>50	106,21
Prednisolon, mikronisiert	>50	125,02
Dexamethason	>50	155,51
Betamethason, mikronisiert	>50	173,70

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253	40	AR-15-FG-000813-01
Fagron	Gramicidin	17E09-B02-341211	23744	40	AR-18-FG-008970-02
Fagron	Gramicidin	18A19-B14-350428	24171	40	20180704
Fagron	Gramicidin	18L20-B01-358528	24571	40	20190320
Fagron	Gramicidin	19D30-B01-195185	25181	40	20190619

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 232 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544	40
Fagron	Gramicidin	15H18-B01-316269	22748	40
Fagron	Gramicidin	20I29-B07-200272	25587	40
Fagron	Gramicidin	13J15-N02	21253SI†	60
Fagron	Gramicidin	14C07-B06-292886	21544SI	52

- 146 442 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 10 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Gramicidin		1
Fagron	Gramicidin	11F-24-N03	1
Fagron	Gramicidin	12K22-N12	1
Fagron	Gramicidin	14H06-B03-297614	2
Fagron	Gramicidin	15C11-B04-306766	1
Fagron	Gramicidin	15H18B01316269	1
Fagron	Gramicidin	17E09-B02-341211	1
Fagron	Gramicidin	20129-B07-200272	1
Fagron	Gramicidin	B3200266	1

- 182 718 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 612 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Gramicidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	208	24	146 442
Typ C	0	10	0	182 718

Die Substanz/Substanzgruppe *Gramicidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	89,6552 % (> 88,3621 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21253	21253	0,00	118,18
23744	23744	0,00	121,18
24171	23744	4,69	121,07
24571	21253	9,10	131,82
25181	23744	4,94	127,88

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Griseofulvin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20939-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Griseofulvin; Griseofulvinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Griseofulvin	3	2	57

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Riboflavin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Ethylhydrogenfumarat-Calcium	75,64	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	20939	40	1401419
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-296834	21725	60	20140526
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330832	23594	40	20160713

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 561 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-345995	23996	40
Fagron	Griseofulvin	18L04_B01-357660	24440	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 123 Spektren von 48 *Apo-Ident*-Kunden aus 63 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin*.

- 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	Griseofulvin	17L05-B05-349129	1
AHD	Griseofulvin	18L04-B01-357660	1
AHD	Griseofulvin	18L04-B01-361614	1
AHD	Griseofulvin	18Lo4-B01-357660	1
Bombastus	Griseofulvin	15L03-HH150640	1
Bombastus	Griseofulvin	16F13-B06-326073	1
Bombastus	Griseofulvin	17L05-B05-345996	1
Caelo	Griseofulvin	100910	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-323068	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-326074	1
Caelo	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Euro OTC	Griseofulvin		1
Euro OTC	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Fagron	Griseofulvin	10F03-N12	1
Fagron	Griseofulvin	11J11-N13	1
Fagron	Griseofulvin	12D04-N12	1
Fagron	Griseofulvin	12F18-N04	1
Fagron	Griseofulvin	130922	2
Fagron	Griseofulvin	13D19-N03	1
Fagron	Griseofulvin	13F12-N22	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08	1
Fagron	Griseofulvin	13L-13B08	1
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290316	4
Fagron	Griseofulvin	13L13-B08-290317	1
Fagron	Griseofulvin	140410	2
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300366	3
Fagron	Griseofulvin	14E16-B01-300367	1
Fagron	Griseofulvin	15062015A	1
Fagron	Griseofulvin	15810-B06	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306547	9
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-306663	1
Fagron	Griseofulvin	15B10-B06-396547	1
Fagron	Griseofulvin	15l03-b04-315624	1
Fagron	Griseofulvin	15L03-B04-315624	3
Fagron	Griseofulvin	15L03-B315624	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323067	3
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-323068	2
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-326073	1
Fagron	Griseofulvin	16f13-b06-326074	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330832	4
Fagron	Griseofulvin	16f13-b06-330833	1
Fagron	Griseofulvin	16F13B06330833	1
Fagron	Griseofulvin	16F13-B06-330833	4
Fagron	Griseofulvin	17-L05-352461	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05	5
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-345995	3
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-34999	1
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-351232	4
Fagron	Griseofulvin	17L05B05352461	2
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-352461	2
Fagron	Griseofulvin	17L05-B05-355075	1
Fagron	Griseofulvin	17LO05-B05-352461	1
Fagron	Griseofulvin	17LO5-BO5	1
Fagron	Griseofulvin	17LO5-BO5-352461	1
Fagron	Griseofulvin	17LOS-B05-351232	1
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01	2
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-357660	3
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-357661	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-359072	1
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-359073	2
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-361614	3
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-361615	3
Fagron	Griseofulvin	18L04-B01-357660	1
Fagron	Griseofulvin	HH160510	1
Fagron	Griseofulvin	HH171022	1
Fargon GmbH & Co.KG	Griseofulvin	16F13-B06-323067	1
Fargon/Sanacorp	Griseofulvin	17L05-B05-351231	1
Gehe	Griseofulvin	15B10-B06-306547	2
LAP	Griseofulvin	15L03-B04-315624	1
Noweda	Griseofulvin	16F13-B06-330833	1
Noweda	Griseofulvin	17L05-B05-345995	2
Phönix Gotha	Griseofulvin	140410	1
Sanacorp/ F	Griseofulvin	12B06-N07	1
Sanacorp	Griseofulvin	17L05-B05-345995	1

- 182 605 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 559 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Griseofulvin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	133 561
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	109	14	182 605

Die Substanz/Substanzgruppe *Griseofulvin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	88,6179 % (> 86,1789 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20939	20939	0,00	126,86
21725	20939	13,93	128,85
23594	20939	7,69	131,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Guaifenesin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20551-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Guaifenesin; Guaifenesinum; Guajacolum glycerinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Guaifenesin	6	12	13

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	75,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Guaifenesin	163333	23051	40	20161221*
Caelo	Guaifenesin	172496	23644	40	20171005*
Euro OTC	Guaifenesin	1212002-01	21287	40	20121214
Euro OTC	Guaifenesin	1506044	21864	60	20150708*
Euro OTC	Guaifenesin	1605005	22555	40	20160525*
Euro OTC	Guaifenesin	1910023	24941	40	20191114*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.

- 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	Guaifenesin	190134	24518	40
Euro OTC	Guaifenesin	1701011	22993	40
Euro OTC	Guaifenesin	1706006	23551	40
Euro OTC	Guaifenesin	1710033	23741	40
Euro OTC	Guaifenesin	1802001	23949	40
Euro OTC	Guaifenesin	1804004	24076	40
Euro OTC	Guaifenesin	1809011	24316	40
Euro OTC	Guaifenesin	1901047	24474	40
Euro OTC	Guaifenesin	1906008	24801	40
Euro OTC	Guaifenesin	2007006	25245	40
Euro OTC	Guaifenesin	2002034	25292	40
Euro OTC	Guaifenesin	2102012	25601	40

- 146 194 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin*.

- 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
Caelo	Guaifenesin	1212002-01	1
Caelo	Guaifenesin	12277307	1
Caelo	Guaifenesin	12277311	1
Caelo	Guaifenesin	15302502	1
Caelo	Guaifenesin	15F30-b06-317816	1
Caelo	Guaifenesin	16135507	1
Caelo	Guaifenesin	18018302	1
Euro OTC	Guaifenesin	1706006-01	2
Euro OTC	Guaifenesin	1804004-01	1
Euro OTC	Guaifenesin	1809011-01	2
Euro OTC	Guaifenesin	1906008-01	2
Euro OTC	Guaifenesin	2002034-01	1
Euro OTC	Guaifenesin	2007006-01	3
Phoenix 05.07.2014	Guaifenesin	1402023-01	2

- 182 708 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 607 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Guaifenesin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	480	0	146 194
Typ C	0	20	0	182 708

Die Substanz/Substanzgruppe *Guaifenesin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21287	21864	16,32	242,10
21864	21864	0,00	244,29
22555	22555	0,00	239,96
23051	23051	0,00	245,78
23644	23644	0,00	245,05
24941	24941	0,00	245,44

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Harnstoff**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20017-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Harnstoff; Urea pura; Ureum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Harnstoff	10	11	498

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	164,44	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Harnstoff	15154103	22315	60	20150722
Caelo	Harnstoff	15154103	22315SI	60	20150722
Caelo	Harnstoff	161074	22466	60	20160509*
Caelo	Harnstoff	170216	23033	40	20170202*
Caelo	Harnstoff	18023003	24294	40	20180216
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	21537	60	20140519
Euro OTC	Harnstoff	1601044	22376	40	20160208*
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552	40	20160512*
Euro OTC	Harnstoff	2102002	25549	40	20210205*
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	20712	40	20120724
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317	60	20141003
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	22317SI	60	20141003

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 101 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 780 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Harnstoff	180242	24042	40
Caelo	Harnstoff	180230	24043	40
Caelo	Harnstoff	190316	24550	40
Caelo	Harnstoff	21002313009	25930	40
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156	40
Euro OTC	Harnstoff	1707015	23535	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078	40
Euro OTC	Harnstoff	1811012	24340	40
Euro OTC	Harnstoff	1908016	24865	40
Euro OTC	Harnstoff	2004010	25143	40
Euro OTC	Harnstoff	2109001	25829	50
Caelo	Harnstoff	170216	23033SI†	40
Caelo	Harnstoff	18023003	24294SI†	40
Caelo	Harnstoff	21002313009	25930SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1604044	22552SI†	40
Euro OTC	Harnstoff	1702023	23156SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1804007	24078SI	40
Euro OTC	Harnstoff	1811012	24340SI	40
Euro OTC	Harnstoff	2109001	25829SI	50

- 145 894 Spektren aus insgesamt 2907 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5020 Spektren von 1050 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 495 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Harnstoff	12111808	1
ACM	Harnstoff	KNC0236J16	2
ACM	Harnstoff	KNC0557J15	3
ACM	Harnstoff	KNC1795J14	1
AHC	Harnstoff	15154110	1
AHD	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
AHD	Harnstoff	18023007	2
AHD	Harnstoff	3514E-02544	1
Ahde 27.11.17	Harnstoff	16107422	1
Alliance health	Harnstoff	14E07-B05-297167	1
Alliance Healthcare	Harnstoff	12111823	1
Allianz Healthcare	Harnstoff	19031604	1
Anzag / Noweda	Harnstoff	13064206	1
Anzag 17.04.13 ek:6,84EUR	Harnstoff	12111823	1
Anzag/Henry Lamotte	Harnstoff	13-18-B03-303581	1
Anzag	Harnstoff	12111801	1
anzag	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Anzag	Harnstoff	16107411	1
Audor Pharma	Harnstoff	PU145	1
Beiersdorf AG	Harnstoff	14/18-B03-303576	1
Beiersdorf	Harnstoff	15154112	1
Beyvers/AHD	Harnstoff	15087104	1
Bombastus	Harnstoff	11150721	1
Bombastus	Harnstoff	14107108	1
Bombastus	Harnstoff	15087107	1
Bombastus	Harnstoff	1601044-01	1
Bombastus	Harnstoff	16107424	2
Bombastus	Harnstoff	1707015-01	1
Bombastus	Harnstoff	18023004	1
Bombastus	Harnstoff	18023010	1
Bombastus	Harnstoff	18023012	1
Bombastus	Harnstoff	1804007-01	1
Caelo	Harnstoff		9
Caelo	Harnstoff	10038587	3
Caelo	Harnstoff	10038593	1
Caelo	Harnstoff	10081208	1
Caelo	Harnstoff	10116	1
Caelo	Harnstoff	10169722	1
Caelo	Harnstoff	10169726	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	1019E-02544	1
Caelo	Harnstoff	1061801	1
Caelo	Harnstoff	107063	1
Caelo	Harnstoff	10823004	1
Caelo	Harnstoff	110087-3	1
Caelo	Harnstoff	1113A-025	1
Caelo	Harnstoff	11150702	2
Caelo	Harnstoff	11150703	1
Caelo	Harnstoff	11150713	1
Caelo	Harnstoff	11150714	1
Caelo	Harnstoff	11150721	1
Caelo	Harnstoff	11150722	3
Caelo	Harnstoff	11150725	3
Caelo	Harnstoff	11150736	4
Caelo	Harnstoff	11150738	1
Caelo	Harnstoff	1171003	1
Caelo	Harnstoff	118023004	1
Caelo	Harnstoff	12111801	4
Caelo	Harnstoff	12111802	8
Caelo	Harnstoff	12111803	1
Caelo	Harnstoff	12111804	4
Caelo	Harnstoff	12111806	5
Caelo	Harnstoff	12111807	5
Caelo	Harnstoff	12111808	9
Caelo	Harnstoff	12111809	12
Caelo	Harnstoff	12111810	14
Caelo	Harnstoff	12111820	12
Caelo	Harnstoff	12111822	16
Caelo	Harnstoff	12111823	9
Caelo	Harnstoff	12111826	6
Caelo	Harnstoff	12111828	19
Caelo	Harnstoff	12111834	3
Caelo	Harnstoff	1211804	1
Caelo	Harnstoff	1211806	1
Caelo	Harnstoff	1211808	1
Caelo	Harnstoff	1211809	1
Caelo	Harnstoff	1211820	1
Caelo	Harnstoff	1222	1
Caelo	Harnstoff	12312478	1
Caelo	Harnstoff	1234	1
Caelo	Harnstoff	123456	4
Caelo	Harnstoff	123566	1
Caelo	Harnstoff	1236	1
Caelo	Harnstoff	1241017	1
Caelo	Harnstoff	12L10-N08	3
Caelo	Harnstoff	13042015B	1
Caelo	Harnstoff	13062415	1
Caelo	Harnstoff	1306412	1
Caelo	Harnstoff	13064201	6
Caelo	Harnstoff	13064202	12
Caelo	Harnstoff	13064203	11
Caelo	Harnstoff	13064206	18
Caelo	Harnstoff	13064207	18
Caelo	Harnstoff	13064212	23
Caelo	Harnstoff	13064213	5
Caelo	Harnstoff	13064214	13
Caelo	Harnstoff	13064215	22
Caelo	Harnstoff	13064217	1
Caelo	Harnstoff	1306422	1
Caelo	Harnstoff	13064221	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	13064223	33
Caelo	Harnstoff	13064224	2
Caelo	Harnstoff	13064226	13
Caelo	Harnstoff	13064227	5
Caelo	Harnstoff	13064228	23
Caelo	Harnstoff	13064230	15
Caelo	Harnstoff	13064231	9
Caelo	Harnstoff	13064232	17
Caelo	Harnstoff	13064233	17
Caelo	Harnstoff	13064236	9
Caelo	Harnstoff	13064239	2
Caelo	Harnstoff	13072015B	1
Caelo	Harnstoff	1317B02-287602	1
Caelo	Harnstoff	1364212	1
Caelo	Harnstoff	13E21-N05	1
Caelo	Harnstoff	14/18-B03-303581	2
Caelo	Harnstoff	14011513	1
Caelo	Harnstoff	14064233	1
Caelo	Harnstoff	1407109	1
Caelo	Harnstoff	14107101	13
Caelo	Harnstoff	14107102	27
Caelo	Harnstoff	14107103	8
Caelo	Harnstoff	14107108	10
Caelo	Harnstoff	14107109	21
Caelo	Harnstoff	14107112	18
Caelo	Harnstoff	14107113	17
Caelo	Harnstoff	14107117	10
Caelo	Harnstoff	14107118	8
Caelo	Harnstoff	14107119	25
Caelo	Harnstoff	14107120	10
Caelo	Harnstoff	14107122	17
Caelo	Harnstoff	14107424	1
Caelo	Harnstoff	14107428	1
Caelo	Harnstoff	14197118	1
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Caelo	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Caelo	Harnstoff	14I18-B03	1
Caelo	Harnstoff	14I18-B03-303581	1
Caelo	Harnstoff	1501232	1
Caelo	Harnstoff	1508/104	1
Caelo	Harnstoff	15087102	8
Caelo	Harnstoff	15087103	22
Caelo	Harnstoff	15087104	17
Caelo	Harnstoff	15087105	11
Caelo	Harnstoff	15087107	19
Caelo	Harnstoff	15087110	26
Caelo	Harnstoff	151154112	1
Caelo	Harnstoff	1514107	1
Caelo	Harnstoff	1514109	1
Caelo	Harnstoff	1514110	2
Caelo	Harnstoff	1514112	1
Caelo	Harnstoff	15145112	1
Caelo	Harnstoff	1515404	1
Caelo	Harnstoff	151541	2
Caelo	Harnstoff	15154101	1
Caelo	Harnstoff	15154103	51
Caelo	Harnstoff	15154104	95
Caelo	Harnstoff	15154107	23
Caelo	Harnstoff	15154109	10
Caelo	Harnstoff	15154110	43

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	15154111	44
Caelo	Harnstoff	151541111	1
Caelo	Harnstoff	15154112	49
Caelo	Harnstoff	15154113	26
Caelo	Harnstoff	15154116	15
Caelo	Harnstoff	1517E-02544	1
Caelo	Harnstoff	15299506	1
Caelo	Harnstoff	16/13-B02-332593	1
Caelo	Harnstoff	160125/2	1
Caelo	Harnstoff	1604044-01	1
Caelo	Harnstoff	160612/3	1
Caelo	Harnstoff	160620UP	1
Caelo	Harnstoff	1607406	1
Caelo	Harnstoff	1607407	1
Caelo	Harnstoff	1607417	1
Caelo	Harnstoff	1607422	1
Caelo	Harnstoff	161017411	1
Caelo	Harnstoff	1610407	1
Caelo	Harnstoff	1610426	1
Caelo	Harnstoff	161072422	1
Caelo	Harnstoff	16107248	1
Caelo	Harnstoff	161074	2
Caelo	Harnstoff	16107405	12
Caelo	Harnstoff	16107406	22
Caelo	Harnstoff	16107407	42
Caelo	Harnstoff	16107408	2
Caelo	Harnstoff	16107411	38
Caelo	Harnstoff	16107412	99
Caelo	Harnstoff	16107413	10
Caelo	Harnstoff	16107416	17
Caelo	Harnstoff	161074165325	1
Caelo	Harnstoff	16107417	35
Caelo	Harnstoff	16107418	32
Caelo	Harnstoff	16107419	26
Caelo	Harnstoff	16107420	58
Caelo	Harnstoff	16107422	50
Caelo	Harnstoff	16107423	12
Caelo	Harnstoff	16107424	86
Caelo	Harnstoff	16107425	7
Caelo	Harnstoff	16107426	27
Caelo	Harnstoff	16107427	1
Caelo	Harnstoff	16107428	31
Caelo	Harnstoff	16107429	9
Caelo	Harnstoff	1610743	1
Caelo	Harnstoff	161107417	1
Caelo	Harnstoff	161122-1315	1
Caelo	Harnstoff	16D22-B02-322526	1
Caelo	Harnstoff	16I13-B02-330166	1
Caelo	Harnstoff	16I13-B02-332953	1
Caelo	Harnstoff	17011405	1
Caelo	Harnstoff	1702023-01	3
Caelo	Harnstoff	17021601	4
Caelo	Harnstoff	170509UP/16107407	1
Caelo	Harnstoff	1707015-01	2
Caelo	Harnstoff	17101310	1
Caelo	Harnstoff	17107429	1
Caelo	Harnstoff	17321206	1
Caelo	Harnstoff	18012012	1
Caelo	Harnstoff	1802003	1
Caelo	Harnstoff	180223003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	18023001	16
Caelo	Harnstoff	18023003	59
Caelo	Harnstoff	18023003-20180830Ma2	1
Caelo	Harnstoff	18023004	160
Caelo	Harnstoff	18023006	70
Caelo	Harnstoff	18023007	45
Caelo	Harnstoff	18023007P-190225-12	1
Caelo	Harnstoff	18023008	1
Caelo	Harnstoff	18023010	72
Caelo	Harnstoff	18023011	103
Caelo	Harnstoff	18023012	103
Caelo	Harnstoff	18023015	99
Caelo	Harnstoff	18023016	8
Caelo	Harnstoff	18023018	51
Caelo	Harnstoff	18023019	5
Caelo	Harnstoff	18023022	6
Caelo	Harnstoff	1802304	1
Caelo	Harnstoff	1802310	1
Caelo	Harnstoff	1802401	1
Caelo	Harnstoff	1802402	1
Caelo	Harnstoff	18024201	57
Caelo	Harnstoff	18024202	57
Caelo	Harnstoff	18024210	1
Caelo	Harnstoff	1803003	1
Caelo	Harnstoff	180322H/18024202	1
Caelo	Harnstoff	1804007-01	1
Caelo	Harnstoff	18109801	1
Caelo	Harnstoff	18203012	1
Caelo	Harnstoff	1823004	1
Caelo	Harnstoff	1824202	1
Caelo	Harnstoff	18G04-B03-353339	1
Caelo	Harnstoff	19016003	1
Caelo	Harnstoff	19031314	1
Caelo	Harnstoff	190316001	1
Caelo	Harnstoff	190316002	6
Caelo	Harnstoff	190316003	73
Caelo	Harnstoff	190316003-1	1
Caelo	Harnstoff	190316004	74
Caelo	Harnstoff	190316005	1
Caelo	Harnstoff	190316006	19
Caelo	Harnstoff	19031602	1
Caelo	Harnstoff	19031603	7
Caelo	Harnstoff	19031604	75
Caelo	Harnstoff	19031605	53
Caelo	Harnstoff	19031606	42
Caelo	Harnstoff	19031607	4
Caelo	Harnstoff	19031609	42
Caelo	Harnstoff	19031610	42
Caelo	Harnstoff	19031611	7
Caelo	Harnstoff	19031612	1
Caelo	Harnstoff	19031614	37
Caelo	Harnstoff	19031615	50
Caelo	Harnstoff	19031616	5
Caelo	Harnstoff	19031616P-200402-3	1
Caelo	Harnstoff	190318003	1
Caelo	Harnstoff	190319614	1
Caelo	Harnstoff	190321604	1
Caelo	Harnstoff	1903604	1
Caelo	Harnstoff	19041703	1
Caelo	Harnstoff	19061615	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	1908019-01	1
Caelo	Harnstoff	2/20141507	1
Caelo	Harnstoff	2000011710054	1
Caelo	Harnstoff	200003817013	1
Caelo	Harnstoff	200003817016	1
Caelo	Harnstoff	20001171002	6
Caelo	Harnstoff	20001171003	6
Caelo	Harnstoff	20001171004	36
Caelo	Harnstoff	2000171004	1
Caelo	Harnstoff	20003817002	18
Caelo	Harnstoff	20003817004	10
Caelo	Harnstoff	20003817005	3
Caelo	Harnstoff	20003817006	2
Caelo	Harnstoff	20003817008	1
Caelo	Harnstoff	20003817010	1
Caelo	Harnstoff	20003817011	6
Caelo	Harnstoff	20003817012	9
Caelo	Harnstoff	20003817013	22
Caelo	Harnstoff	20003817014	5
Caelo	Harnstoff	20003817015	17
Caelo	Harnstoff	20003817016	9
Caelo	Harnstoff	20003817105	1
Caelo	Harnstoff	2000387004	1
Caelo	Harnstoff	2001171004	1
Caelo	Harnstoff	20013100721	1
Caelo	Harnstoff	20031514	1
Caelo	Harnstoff	200401001	1
Caelo	Harnstoff	2004010-01	1
Caelo	Harnstoff	20130912-4	1
Caelo	Harnstoff	2016142709	1
Caelo	Harnstoff	2100231300	1
Caelo	Harnstoff	21002313004	5
Caelo	Harnstoff	21002313006	10
Caelo	Harnstoff	21002313007	2
Caelo	Harnstoff	21003006231	1
Caelo	Harnstoff	21041802	1
Caelo	Harnstoff	21051304	1
Caelo	Harnstoff	2109212544	1
Caelo	Harnstoff	21111806	1
Caelo	Harnstoff	2116A-02544	1
Caelo	Harnstoff	22111305	1
Caelo	Harnstoff	230320/2	1
Caelo	Harnstoff	2324534	1
Caelo	Harnstoff	2416I-02544	1
Caelo	Harnstoff	25082015A	1
Caelo	Harnstoff	26071304	1
Caelo	Harnstoff	2738	1
Caelo	Harnstoff	30031304	1
Caelo	Harnstoff	3012A-02544	1
Caelo	Harnstoff	314Q2544	1
Caelo	Harnstoff	3270	1
Caelo	Harnstoff	3357	1
Caelo	Harnstoff	34567890	1
Caelo	Harnstoff	4013Q2544	1
Caelo	Harnstoff	4111M-02544	1
Caelo	Harnstoff	4116M-02544	1
Caelo	Harnstoff	4517M-02544	1
Caelo	Harnstoff	4914I-02544	1
Caelo	Harnstoff	502172207	1
Caelo	Harnstoff	5061410	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Harnstoff	5100	1
Caelo	Harnstoff	5208	1
Caelo	Harnstoff	54215	1
Caelo	Harnstoff	568900	1
Caelo	Harnstoff	6101703	1
Caelo	Harnstoff	62/AKD49	1
Caelo	Harnstoff	63/AKD4	1
Caelo	Harnstoff	813051Up	1
Caelo	Harnstoff	84(18023010)	1
Caelo	Harnstoff	85(18023012)	2
Caelo	Harnstoff	9031606	1
Caelo	Harnstoff	9240908	1
Caelo	Harnstoff	AKD6	1
Caelo	Harnstoff	Caelo13064233	1
Caelo	Harnstoff	P171218UP08/18	1
Caelo	Harnstoff	Validierungsmessung	1
Caeolo/Gehe	Harnstoff	16107424	1
Caeolo/Noweda	Harnstoff	14107112	1
Caeolo/Noweda	Harnstoff	18023004	1
Caesar & Lorenz GmbH	Harnstoff	15087107	1
Caesar & Lorenz GmbH	Harnstoff	190316004	1
Caesar & Lorenz GmbH	Harnstoff	19031604	1
Caesar & Loretz /Phönix	Harnstoff	21002313006	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	15154111	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	19031603	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	20003817012	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	16107417	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	17347901	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	18023003	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	190316003	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	19031616	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	21002313004	1
Caesar & Loretz GmbH /G...	Harnstoff	190316003	2
Caesar & Loretz GmbH Ph...	Harnstoff	20003817015	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	11150736	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111804	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111810	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111822	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	12111828	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064206	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Harnstoff	13064212	3
Caesar & Loretz GmbH/ AEP	Harnstoff	20001171004	1
Caesar & Loretz GmbH/ F...	Harnstoff	19031604	1
Caesar & Loretz GmbH/ F...	Harnstoff	20001171003	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Harnstoff	19031605	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Harnstoff	19031606	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Harnstoff	20003817002	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Harnstoff	20003817013	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Harnstoff	19031610	2
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Harnstoff	19031606	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Harnstoff	190316004	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Harnstoff	19031609	1
Caesar & Loretz GmbH/All	Harnstoff	190316005	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Harnstoff	18023018	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Harnstoff	190316004	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Harnstoff	19031611	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Harnstoff	20003817015	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Harnstoff	18023011	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Harnstoff	18023015	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Harnstoff	190316004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	18023011	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Harnstoff	18023011	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	190316003	3
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	190316004	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Harnstoff	190316004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	190316006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	19031604	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Harnstoff	19031604	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	19031609	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	19031614	4
Caesar & Loretz GmbH/gehe	Harnstoff	19031615	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Harnstoff	19031615	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Harnstoff	20001171003	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	20001171004	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Harnstoff	20001171004	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	20003817006	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Harnstoff	20003817015	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	20003817016	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Harnstoff	21002313004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Harnstoff	18023019	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Harnstoff	20003817016	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Harnstoff	190316002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Harnstoff	19031603	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Harnstoff	19031610	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Harnstoff	19031616	1
Caesar & Loretz GmbH/kehr	Harnstoff	18023007	2
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Harnstoff	18023015	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Harnstoff	18023019	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Harnstoff	190316002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Harnstoff	190316003	2
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Harnstoff	19031616	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Harnstoff	190316004	2
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Harnstoff	19031615	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Harnstoff	20001171004	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Harnstoff	190316006	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Harnstoff	20001171004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	19031606	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	20003817015	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	18023006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	190316004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	190316006	1
Caesar & Loretz GmbH/ph...	Harnstoff	19031603	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	19031611	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	20001171003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Harnstoff	20003817004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Harnstoff	190316003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Harnstoff	190316004	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Harnstoff	190316006	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Harnstoff	19031604	1
Caesar & Loretz GmbH/sa...	Harnstoff	19031615	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Harnstoff	AP210316-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	12111822	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064206	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	1306421	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	13064223	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087103	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15087105	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	15154104	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	16107411	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023007	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023008	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023010	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023011	4
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023012	9
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023013	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023015	19
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023016	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023018	5
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023019	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18023022	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	18024201	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	190316002	4
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	190316003	14
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	190316004	28
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	190316005	7
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	190316006	9
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031602	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031603	6
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031604	18
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031605	10
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031606	8
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031607	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031608	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031609	4
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031610	10
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031611	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031612	3
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031614	11
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031615	16
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	19031616	8
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20000092002	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20001171003	7
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20001171004	12
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817002	10
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817004	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817005	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817006	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817008	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817010	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817012	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817013	5
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817015	7
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	20003817016	3
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	21002313001	1
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	21002313004	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	21002313006	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	21002313007	2
Caesar & Loretz GmbH	Harnstoff	21002313008	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Harnstoff	19031614	1
Caesar & Loretz Hilden	Harnstoff	18023012	1
Caesar & Loretz Hilden	Harnstoff	190316004	1
Caesar & Loretz Hilden	Harnstoff	19031609	1
Caesar & Loretz/AHD	Harnstoff	18023007	2
Caesar & Loretz/Gehe	Harnstoff	19031606	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Harnstoff	190316003	1
Caesar & Loretz	Harnstoff	16107426	1
Caesar & Loretz	Harnstoff	18023004	2
Caesar & Loretz	Harnstoff	18024201	1
Caesar & Loretz	Harnstoff	20003817002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar &Loretz GmbH	Harnstoff	13064203	1
Caesar u Loretz	Harnstoff	12111828	1
Caesar und Loretz GmbH/...	Harnstoff	18023015	1
Caesar und Loretz GmbH	Harnstoff	20001171004	1
Caesar und Loretz	Harnstoff	16107420	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	14107113	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Harnstoff	15087110	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Harnstoff	12111808	2
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Harnstoff	16107411	1
Caesar&Loretz GmbH/ San...	Harnstoff	18023001	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064217	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Harnstoff	13064231	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	14107101	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	15154111	1
Caesar&Loretz GmbH	Harnstoff	16107417	1
Caesar&loretz,Anzag	Harnstoff	11150738	1
Caesar&loretz,Phoenix	Harnstoff	11150713	1
Caesar&loretz,Phoenix	Harnstoff	12111806	3
Caesar&Loretz/Caesar&Lo...	Harnstoff	15154104	1
Caesar&Loretz	Harnstoff	16107428	1
Caesar/Lorenz	Harnstoff	12111822	1
Caesar/Noweda	Harnstoff	12111823	1
Caesar/Noweda	Harnstoff	13064208	1
CaesarLoretz/Gehe	Harnstoff	16107407	1
CaesarLoretz/Gehe	Harnstoff	16107418	1
CaesarLoretz/Gehe	Harnstoff	18023004	1
Caeser & Loretz GmbH/AEP	Harnstoff	21002313006	1
Caeser und Loretz GmbH	Harnstoff	18023018	1
Caleo	Harnstoff	18023018	1
Calo/AHD	Harnstoff	15154104	1
Castor/Phönix	Harnstoff	15154104	1
Cealo/AHD	Harnstoff	16107417	1
Cealo/Phoenix	Harnstoff	18023018	1
Cealo/Phönix	Harnstoff	13064231	1
Cealo/Sanacorp	Harnstoff	1804007-01	1
Cealo	Harnstoff	16107416	1
Ceasar & Loretz GmbH / ...	Harnstoff	16107422	2
Cordes/Noweda	Harnstoff	17021601	1
Dan Pharma	Harnstoff	D08118	1
Delta	Harnstoff	18023004	1
Dr. August Wolff	Harnstoff	13E17N02	1
Dr.Wolff	Harnstoff	1234567	1
Ebert & Jacobi	Harnstoff	15154111	1
Eur	Harnstoff	1707015-01	1
EurHo/ Noweda 11.10.18	Harnstoff	1804007-01	1
EuRho/Noweda	Harnstoff	1707015-01	1
EuRho	Harnstoff	1212007-01	1
Eurho	Harnstoff	1404024-01	1
EuRho	Harnstoff	150304201	1
EuRho	Harnstoff	1702023-01	1
EuRho	Harnstoff	1707015-01	1
EuRho	Harnstoff	2004010-01	1
Euro / AHD	Harnstoff	1804007-01	1
Euro OTC	Harnstoff		4
Euro OTC	Harnstoff	1008016-01	1
Euro OTC	Harnstoff	1110023-01	1
Euro OTC	Harnstoff	1212007-01	6
Euro OTC	Harnstoff	1212007-02	3
Euro OTC	Harnstoff	13064239	1
Euro OTC	Harnstoff	1404024-01	12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Harnstoff	14107101	2
Euro OTC	Harnstoff	14107108	1
Euro OTC	Harnstoff	150304201	1
Euro OTC	Harnstoff	1503042-01	26
Euro OTC	Harnstoff	1515404	1
Euro OTC	Harnstoff	15154103	2
Euro OTC	Harnstoff	15154104	3
Euro OTC	Harnstoff	15154107	2
Euro OTC	Harnstoff	160104401	1
Euro OTC	Harnstoff	1601044-01	29
Euro OTC	Harnstoff	160404401	2
Euro OTC	Harnstoff	1604044-01	29
Euro OTC	Harnstoff	16107411	1
Euro OTC	Harnstoff	16107412	3
Euro OTC	Harnstoff	16107428	1
Euro OTC	Harnstoff	16I13-B02-332953	1
Euro OTC	Harnstoff	1702023	1
Euro OTC	Harnstoff	170202301	4
Euro OTC	Harnstoff	1702023-01	30
Euro OTC	Harnstoff	170701501	4
Euro OTC	Harnstoff	1707015-01	41
Euro OTC	Harnstoff	18023006	1
Euro OTC	Harnstoff	18023010	1
Euro OTC	Harnstoff	18023012	1
Euro OTC	Harnstoff	18023015	1
Euro OTC	Harnstoff	18024201	1
Euro OTC	Harnstoff	180400701	1
Euro OTC	Harnstoff	1804007-01	53
Euro OTC	Harnstoff	1804007-02	8
Euro OTC	Harnstoff	1804007-1	1
Euro OTC	Harnstoff	18040701	1
Euro OTC	Harnstoff	1811012_01	1
Euro OTC	Harnstoff	181101201	1
Euro OTC	Harnstoff	1811012-01	55
Euro OTC	Harnstoff	18A24-B07-349015	1
Euro OTC	Harnstoff	19031611	1
Euro OTC	Harnstoff	190801601	1
Euro OTC	Harnstoff	1908016-01	35
Euro OTC	Harnstoff	1915M-02544	1
Euro OTC	Harnstoff	200401001	1
Euro OTC	Harnstoff	2004010-01	18
Euro OTC	Harnstoff	2004010-02	5
Euro OTC	Harnstoff	2004010-10	1
Euro OTC	Harnstoff	2102002-01	7
Euro OTC	Harnstoff	2102002-02	5
Euro OTC	Harnstoff	2102002-2	1
Euro OTC	Harnstoff	2109001-01	3
Euro OTC	Harnstoff	72/14	1
Euro OTC	Harnstoff	UP250171017	1
Euro OTC	Harnstoff	V038-2017	1
Euro OTC	Harnstoff	V076-2016	1
Euro OTC	Harnstoff	V081-2018	3
Euro/Sanacorp	Harnstoff	1707015-01	1
Euro/Sanacorp	Harnstoff	1804007-01	1
Euro/Sanacorp	Harnstoff	1908016-01	1
Fagon/Noweda	Harnstoff	18A24-B07-351975	1
Fagon/Noweda	Harnstoff	19G11-B01	1
Fagon/Noweda	Harnstoff	B01-2014803	1
Fagon/Noweda	Harnstoff	B16-1928504	1
Fagon/Noweda	Harnstoff	V016-2019	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	118900-0001	1
Fagron	Harnstoff	11C25-N01	1
Fagron	Harnstoff	11F24-N16	1
Fagron	Harnstoff	11H01-N08	2
Fagron	Harnstoff	1211822	1
Fagron	Harnstoff	1232255144	1
Fagron	Harnstoff	123456	1
Fagron	Harnstoff	12C20-N05	1
Fagron	Harnstoff	12F25-N05	5
Fagron	Harnstoff	12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	12l04-N06	1
Fagron	Harnstoff	12l10-n08	1
Fagron	Harnstoff	12L10-N08	5
Fagron	Harnstoff	13/17-1302-287602	1
Fagron	Harnstoff	13D03-N01	9
Fagron	Harnstoff	13D03-NO01	1
Fagron	Harnstoff	13E17-N02	1
Fagron	Harnstoff	13E21-N05	2
Fagron	Harnstoff	13J17-B02	2
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Fagron	Harnstoff	13J17B02-287604	1
Fagron	Harnstoff	13J17-B02-287604	5
Fagron	Harnstoff	13L20B03	1
Fagron	Harnstoff	13L20-B03_289708	1
Fagron	Harnstoff	13L20-B03-289708	6
Fagron	Harnstoff	14/18-B03-303576	2
Fagron	Harnstoff	14/18B03303581	1
Fagron	Harnstoff	14/18-B03-303581	7
Fagron	Harnstoff	14107117	1
Fagron	Harnstoff	1418b03303581	1
Fagron	Harnstoff	1418B03303581	1
Fagron	Harnstoff	1418-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05	3
Fagron	Harnstoff	14E07-B05	8
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-289706	1
Fagron	Harnstoff	14E07B05293469	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-293469	9
Fagron	Harnstoff	14E-07-B05-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297165	4
Fagron	Harnstoff	14E07-B05-297167	5
Fagron	Harnstoff	14E07-B07-293469	1
Fagron	Harnstoff	14E8900-0001	1
Fagron	Harnstoff	14I18-B03	4
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303576	7
Fagron	Harnstoff	14I18-B03-303581	3
Fagron	Harnstoff	14l18-B03	1
Fagron	Harnstoff	14l18-B03-0303581	1
Fagron	Harnstoff	15087104	1
Fagron	Harnstoff	15154104	2
Fagron	Harnstoff	15154112	1
Fagron	Harnstoff	16/13-B02	1
Fagron	Harnstoff	16/13-B02-330166	2
Fagron	Harnstoff	16/13-B02-332953	2
Fagron	Harnstoff	1607417	1
Fagron	Harnstoff	16107407	1
Fagron	Harnstoff	16107418	1
Fagron	Harnstoff	16107422	1
Fagron	Harnstoff	1613-B02-328152	2
Fagron	Harnstoff	1613b02332953	1
Fagron	Harnstoff	16D22-802-326481	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	16D22-B02	3
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-3221532	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322426	1
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322526	6
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-322532	5
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-326481	9
Fagron	Harnstoff	16D22-B02-36481	1
Fagron	Harnstoff	16I13-B02	1
Fagron	Harnstoff	16I13-B02-328152	3
Fagron	Harnstoff	16I13-B02-330166	4
Fagron	Harnstoff	16l13-B02-332953	2
Fagron	Harnstoff	1707015-01	1
Fagron	Harnstoff	17D20-B01-335312	1
Fagron	Harnstoff	17H16-B01	3
Fagron	Harnstoff	17H16-B01-340516	1
Fagron	Harnstoff	17H16-B01-342080	4
Fagron	Harnstoff	18023006	1
Fagron	Harnstoff	18023012	1
Fagron	Harnstoff	18023015	2
Fagron	Harnstoff	18024202	1
Fagron	Harnstoff	18A24-B07	3
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-346692	5
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-347410	1
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-3490	1
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-349015	4
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-351975	8
Fagron	Harnstoff	18A24-B07-352707	3
Fagron	Harnstoff	18-B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-353339	4
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-35339	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-355378	1
Fagron	Harnstoff	18G04-B03-355387	3
Fagron	Harnstoff	19E07-B16-162854	2
Fagron	Harnstoff	19E07-B16-190548	3
Fagron	Harnstoff	19e07-b16-192854	1
Fagron	Harnstoff	19E07B16192854	1
Fagron	Harnstoff	19E07-B16-192854	11
Fagron	Harnstoff	19G11_B01_192855	1
Fagron	Harnstoff	19G11-B01_194615	1
Fagron	Harnstoff	19G11-B01-194615	8
Fagron	Harnstoff	2014162937	3
Fagron	Harnstoff	2016142709	4
Fagron	Harnstoff	2018163455	1
Fagron	Harnstoff	20A30-B16	1
Fagron	Harnstoff	20A30-B16-1968307	1
Fagron	Harnstoff	20A30-B16-196837	5
Fagron	Harnstoff	20A30-B16-196838	2
Fagron	Harnstoff	20E07-801-201907	1
Fagron	Harnstoff	20E07-B01	1
Fagron	Harnstoff	20E07-B01-201455	3
Fagron	Harnstoff	20E07-B01-201483	5
Fagron	Harnstoff	20E07B01201907	2
Fagron	Harnstoff	20E07-B01-201907	3
Fagron	Harnstoff	21C16-B02	2
Fagron	Harnstoff	21C16-B02-210584	1
Fagron	Harnstoff	21C16-B02-214451	2
Fagron	Harnstoff	235/12I04-N06	1
Fagron	Harnstoff	3613M-02544	1
Fagron	Harnstoff	7L17-NO1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Harnstoff	9K27-M01	1
Fagron	Harnstoff	B02-2105504	1
Fagron	Harnstoff	B03-303581	1
Fagron	Harnstoff	V018-2021	1
Fagron	Harnstoff	V041-2020	1
Fagron	Harnstoff	V073-2019	1
Fargon/Alliance HC	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Fargon	Harnstoff	14e07-b05-297165	1
Fiebig	Harnstoff	15087103	1
Fiebig	Harnstoff	15154112	1
Fiebig	Harnstoff	16107411	1
Fiebig	Harnstoff	16107417	1
Fiebig	Harnstoff	16107425	1
Fiebig	Harnstoff	16107428	1
Fiebig	Harnstoff	18023004	1
Fiebig	Harnstoff	18023010	1
Fiebig	Harnstoff	18023011	2
Fiebig	Harnstoff	18023018	2
Fiebig	Harnstoff	18024201	1
Finteler Apotheke	Harnstoff	16107417	1
Finze	Harnstoff	1264	1
Gatt-Koller	Harnstoff	1800697	1
Gatt-Koller	Harnstoff	1803268	3
Gehe am 11.10.2017	Harnstoff	16107419	1
Gehe amax	Harnstoff	16107417	1
Gehe amax	Harnstoff	16107422	1
Gehe amax	Harnstoff	18023006	1
Gehe amax	Harnstoff	190316003	1
Gehe amax	Harnstoff	19031614	1
Gehe,05.04.17, 5,30EUR	Harnstoff	16107412	1
Gehe/Fragon	Harnstoff	16D22-B02-326481	1
Gehe	Harnstoff	10038593	1
Gehe	Harnstoff	12111808	1
Gehe	Harnstoff	12111810	1
Gehe	Harnstoff	12111822	1
Gehe	Harnstoff	12111826	1
Gehe	Harnstoff	13064232	1
Gehe	Harnstoff	14107112	1
Gehe	Harnstoff	14107122	1
Gehe	Harnstoff	15087103	1
Gehe	Harnstoff	15087107	2
Gehe	Harnstoff	15154103	1
Gehe	Harnstoff	15154112	1
Gehe	Harnstoff	16107411	2
Gehe	Harnstoff	16107412	3
GEHE	Harnstoff	16107412	1
GEHE	Harnstoff	16107416	1
Gehe	Harnstoff	16107417	1
Gehe	Harnstoff	16107422	2
GEHE	Harnstoff	16107422	1
gehe	Harnstoff	16107425	1
Gehe	Harnstoff	16107425	1
Gehe	Harnstoff	16107428	1
Gehe	Harnstoff	18023004	3
GEHE	Harnstoff	18023006	1
GEHE	Harnstoff	18023007	1
Gehe	Harnstoff	18023011	3
Gehe	Harnstoff	18023012	2
Gehe	Harnstoff	18023015	2
Gehe	Harnstoff	18023018	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
gehe	Harnstoff	18024201	1
Gehe	Harnstoff	18024202	1
Gehe	Harnstoff	1804007-01	1
Gehe	Harnstoff	190316002	2
Gehe	Harnstoff	190316004	1
Gehe	Harnstoff	19031604	2
Gehe	Harnstoff	19031606	1
Gehe	Harnstoff	21002313006	1
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff		1
Gutenberg-Apotheke	Harnstoff	13064227	1
Hänseler	Harnstoff		3
Harnstoff	Harnstoff	20003817016	1
Hirsch	Harnstoff	810811	1
Ichthyol/Noweda	Harnstoff		1
Ichthyol/Phoenix	Harnstoff	15154104	1
ichtxol-Gesellschaft/ G…	Harnstoff	18023010	2
Infectopharm/Phönix	Harnstoff	18023011	1
Jenne 15.11.21, 4,79EUR	Harnstoff	211125	1
Jenne	Harnstoff	18023018	1
Kehr	Harnstoff	16107418	1
Kehr	Harnstoff	1802007	1
Kehr	Harnstoff	18023004	1
Kirsch Pharma GmbH/Noweda	Harnstoff	14E07-B05-293469	1
Kirsch Pharma	Harnstoff	18A24B07346692	1
Krieger	Harnstoff	15154110	1
krieger	Harnstoff	19031604	1
L12	Harnstoff	16107418	1
L30	Harnstoff	16107407	1
L30	Harnstoff	16107424	1
L30	Harnstoff	18023011	1
Laborchemie Apolda/Jenn…	Harnstoff	12345	1
Lamotte	Harnstoff	19031611	1
Löns Apotheke	Harnstoff	20349	1
Löns Apotheke	Harnstoff	40003	1
Nachprüfung	Harnstoff	2082019-12	1
Nachprüfung	Harnstoff	iu98769879	1
Noveda	Harnstoff	19031610	1
Noweda 02.08.2019	Harnstoff	18023018	1
Noweda 02.09.2019	Harnstoff	18023019	1
Noweda/KremerGmbH	Harnstoff	13064201	1
Noweda	Harnstoff	11150714	1
Noweda	Harnstoff	13064223	1
Noweda	Harnstoff	14107101	1
Noweda	Harnstoff	15154110	1
Noweda	Harnstoff	15154112	1
Noweda	Harnstoff	16107416	1
Noweda	Harnstoff	16107419	3
Noweda	Harnstoff	16107422	1
Noweda	Harnstoff	18023001	2
Noweda	Harnstoff	18023004	4
Noweda	Harnstoff	18023012	1
Noweda	Harnstoff	18023015	3
Noweda	Harnstoff	18024201	1
Noweda	Harnstoff	18024202	2
Noweda	Harnstoff	19031604	1
Noweda	Harnstoff	19031609	1
Noweda	Harnstoff	19031611	1
Noweda	Harnstoff	20E07-B01-201907	1
Noweda	Harnstoff	4109M-02544	1
Pala	Harnstoff	18G04-B03-353339	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Ph.Eur.7.0	Harnstoff	14107109	1
PHOENIX 02.05.2014	Harnstoff	13J17-B02-287602	2
Phoenix 11.09.2017	Harnstoff	16107419	1
Phoenix 17.2.2014	Harnstoff	13064227	1
Phoenix 20.07.2019 4,30EUR	Harnstoff	18023018	1
PHOENIX 29.08.2014	Harnstoff		1
Phoenix 31.07.19	Harnstoff	18023001	1
Phoenix	Harnstoff	13064231	1
Phoenix	Harnstoff	15154113	1
Phoenix	Harnstoff	16107411	1
Phoenix	Harnstoff	16107420	1
Phoenix	Harnstoff	16107424	1
Phoenix	Harnstoff	16107428	1
Phoenix	Harnstoff	18023004	2
Phoenix	Harnstoff	18023006	2
Phoenix	Harnstoff	18023012	1
Phoenix	Harnstoff	18024201	2
Phoenix	Harnstoff	190316004	1
Phoenix	Harnstoff	19031605	1
Phoenix	Harnstoff	19031615	1
Phoenix	Harnstoff	20001171004	1
Phoenix	Harnstoff	20002817013	1
Phoenix	Harnstoff	20003817006	1
Phoenix	Harnstoff	3201	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1212007-01	1
Phönix Gotha	Harnstoff	13064202	1
Phönix Gotha	Harnstoff	1404024-01	1
Phönix Gotha	Harnstoff	16107417	2
Phönix Gotha	Harnstoff	V096/2012	1
Phönix, Caesar&Loretz G...	Harnstoff	190316004	3
Phönix/Gehe	Harnstoff	18024201	2
Phönix	Harnstoff	12111822	1
Phönix	Harnstoff	123456	1
Phönix	Harnstoff	13064207	1
Phönix	Harnstoff	13064215	1
Phönix	Harnstoff	13064223	1
Phönix	Harnstoff	13064236	1
Phönix	Harnstoff	14107109	1
Phönix	Harnstoff	15087110	1
phönix	Harnstoff	15154103	2
phönix	Harnstoff	15154111	1
phönix	Harnstoff	15154112	2
Phönix	Harnstoff	15154113	1
phönix	Harnstoff	16107412	2
Phönix	Harnstoff	16107412	2
Phönix	Harnstoff	16107419	1
phönix	Harnstoff	16107420	1
Phönix	Harnstoff	16107424	1
Phönix	Harnstoff	17H16-B01-342080	1
PHÖNIX	Harnstoff	18023001	1
Phönix	Harnstoff	18023003	1
Phönix	Harnstoff	18023004	1
Phönix	Harnstoff	18023006	1
Phönix	Harnstoff	18023010	1
Phönix	Harnstoff	18023011	1
Phönix	Harnstoff	18023015	1
Phönix	Harnstoff	18024201	1
Phönix	Harnstoff	190316006	1
Phönix	Harnstoff	19031604	2
Phönix	Harnstoff	19031615	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PHÖNIX	Harnstoff	19031615	1
Phönix	Harnstoff	20001171004	2
PHÖNIX	Harnstoff	20003817015	1
Phönix	Harnstoff	UP11	1
Phöpnix	Harnstoff	20003817015	1
Px/Phoenix	Harnstoff	18023004	1
Raben-Apotheke Mildenau	Harnstoff	13J17-B02-287604	2
Raben-Apotheke Mildenau	Harnstoff	13J17-Bo2-287604	1
Röntgen	Harnstoff	1811012-01	1
Röntgen	Harnstoff	190316003	1
Röntgen	Harnstoff	20003817103	1
sanacorb	Harnstoff	16107424	1
Sanacorp	Harnstoff	1110023-01	1
Sanacorp	Harnstoff	12111808	2
Sanacorp	Harnstoff	12111810	1
Sanacorp	Harnstoff	12111820	1
Sanacorp	Harnstoff	1212007	1
Sanacorp	Harnstoff	13064203	1
Sanacorp	Harnstoff	13064212	1
Sanacorp	Harnstoff	13064223	1
Sanacorp	Harnstoff	1405028-01	1
Sanacorp	Harnstoff	14107102	1
Sanacorp	Harnstoff	14107112	1
Sanacorp	Harnstoff	14107113	1
Sanacorp	Harnstoff	16107418	2
Sanacorp	Harnstoff	16107423	1
Sanacorp	Harnstoff	16D22-B02	1
Sanacorp	Harnstoff	18023004	2
Sanacorp	Harnstoff	18023007	1
Sanacorp	Harnstoff	18023011	1
Sanacorp	Harnstoff	18024202	1
Sanacorp	Harnstoff	1804007-01	2
Sanacorp	Harnstoff	1811012-01	1
Sanacorp	Harnstoff	190316002	1
Sanacorp	Harnstoff	19031604	1
Sanacorp	Harnstoff	19031609	2
Sanacorp	Harnstoff	19031610	1
Sanacorp	Harnstoff	19031615	1
Sanacorp	Harnstoff	1908016-01	1
Sanacorp	Harnstoff	20003817015	1
Sanacorp	Harnstoff	2004010-01	2
Sanacorp	Harnstoff	2102002-01	2
Sanacorp	Harnstoff	62/AKD50s	1
Sanacorp	Harnstoff	63/AKD1	1
Sanacorp	Harnstoff	Caelo	1
SKW Stickstoffwerke	Harnstoff	1804007-01	1
Spangro 07.02.2014	Harnstoff	13064226	1
Spangro 17.01.2019	Harnstoff	18023007	1
Spangro 22.05.2014	Harnstoff	13064230	1
Spangro_07.11.2018	Harnstoff	18023010	1
test	Harnstoff	test	1
THC/Phönix	Harnstoff	18023006	1
Träger	Harnstoff	14107112	1
VDL;05.02.15;10.15EUR	Harnstoff	14107113	1
WE:Phoenix 11.08.16 E...	Harnstoff	15154111	1

- 177 708 Spektren von 1177 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 125 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Harnstoff* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	600	0	133 101
Typ B	0	780	0	145 894
Typ C	0	5016	4	177 708

Die Substanz/Substanzgruppe *Harnstoff* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2308 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,9203 % (> 99,8606 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20712	22552	4,28	208,98
21537	22466	4,19	211,52
22315	22466	8,36	206,62
22317	22466	5,03	207,73
22376	22376	0,00	209,32
22466	22466	0,00	210,63
22552	22552	0,00	209,47
23033	23033	0,00	207,59
24294	22466	8,60	206,40
25549	25549	0,00	208,55

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Heparin-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20638-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Heparin-Natrium; Heparinum natricum; Natrii heparini

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Heparin-Natrium	7	13	26

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	71,13	–
⋮	⋮	⋮
Natriumcitrat	>50	137,62
Capsaicin	>50	279,24
Saccharose	>50	363,47
Oxybutyninhydrochlorid	>50	451,48
Chininhydrochlorid	>50	451,50
Prednicarbat, mikronisiert	>50	473,80
Levocarnitin	>50	581,12
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	723,11
Pyridoxal-5-phosphat	>50	730,03
Amifampridin	>50	884,73
Alfatradiol	>50	989,94
Methoxsalen	>50	1033,27
Norethisteronacetat	>50	1326,49
Cyproteronacetat	>50	1380,14
Tetracain	>50	1422,73
Triclosan	>50	1790,46
Amitriptylinhydrochlorid	>50	2451,78
Valin	>50	3538,16

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Heparin-Natrium	12050009-03	21294	40	AR-15-FG-007427-02

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-01	22804	40	9699
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	20798	40	1404230
Fagron	Heparin-Natrium	12L20-B01-317990	22824	40	20130312
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	23978	40	20180411*
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	23979	40	20180411*
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	23980	40	20180411*
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170502	23981	40	20180411*
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011170904	24195	40	20180531*
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010182005002	25757	50	20200528*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 291 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 630 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Heparin-Natrium	1908030-01	25783	50
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-332108	23591	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R1170803	23976	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111805002	24196	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010121805010	24197	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R11901002	24907	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111906005	24908	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111906006	24909	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111907007	24910	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111908008	24911	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010121810018	24912	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010111910009	24984	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN010112107004	25758	50
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R1170803	23977	40
Yino Pharma	Heparin-Natrium	YN01011R11901002	25756	50

- 146 044 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 36 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 27 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heparin-Natrium	16I26-B02-327885	1
Changzhou Qianhong Bio …	Heparin-Natrium	20K06-B02-200814	1
Euro OTC	Heparin-Natrium	1605022-02	2
Fagron	Heparin-Natrium	11190188SH	2
Fagron	Heparin-Natrium	12190453CQ	1
Fagron	Heparin-Natrium	12G19-B02-313422	1
Fagron	Heparin-Natrium	12H30-N07	2
Fagron	Heparin-Natrium	12I20-B01-323107	1
Fagron	Heparin-Natrium	13G03-N13	3
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-293944	2
Fagron	Heparin-Natrium	14D09-B08-307077	1
Fagron	Heparin-Natrium	15A20-B02-307307	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-327885	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-332108	1
Fagron	Heparin-Natrium	16I26-B02-342640	1
Fagron	Heparin-Natrium	17L06-B01	1
Fagron	Heparin-Natrium	17L06-B01-354811	1
Fagron	Heparin-Natrium	18C21-B03-349501	1
Fagron	Heparin-Natrium	19J11B02195123	1
Fagron	Heparin-Natrium	20D28-B01-201583	2
Fagron	Heparin-Natrium	21E10-B02-213670	2
Fagron	Heparin-Natrium	B01-2015803	1
Faron/Kehr /07.07.2020	Heparin-Natrium	19J11-B02-195122	1
Fiebig	Heparin-Natrium	16190116CO	1
Gatt-Koller	Heparin-Natrium	1901027	1
L31	Heparin-Natrium	16I26-B02-337593	1
Phoenix	Heparin-Natrium	5920101900	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 692 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 594 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Heparin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	133 291
Typ B	0	630	0	146 044
Typ C	0	36	0	182 692

Die Substanz/Substanzgruppe *Heparin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,0476 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 83,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20798	20798	0,00	113,35
21294	21294	0,00	87,73
22804	22804	0,00	92,65
22824	21294	19,79	100,45
23978	23978	0,00	96,41
23979	23979	0,00	98,29
23980	23980	0,00	103,41

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23981	23981	0,00	103,25
24195	24195	0,00	87,74
25757	25757	0,00	93,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Histamindihydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20963-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Histamindihydrochlorid; Histamini dihydrochloridum; Histaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Histamindihydrochlorid	6	3	32

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Histidin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycin	86,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Histamindihydroc…	1111004-02	20963	40	1403674
Euro OTC	Histamindihydroc…	1506030	21863	60	20150706*
Euro OTC	Histamindihydroc…	2004012	25166	40	20200525*
Euro OTC	Histamindihydroc…	2009009	25413	40	20201005*
Fagron	Histamindihydroc…	14G16-B02-299175	21668	100	20140729
Fagron	Histamindihydroc…	19D19-B02-361228	24589	40	20190516

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid-* . Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1812018	24541	40
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1905003	24616	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23196	40
Fagron	Histamindihydrochlorid	15C25-B50-331242	23197	40

- 146 514 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 61 Spektren von 32 *Apo-Ident*-Kunden aus 34 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Histamindihydrochlorid	1111004-02	1
Caelo	Histamindihydrochlorid	130500601	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1104004-03	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	111004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-01	5
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1111004-02	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	12K06-N08	2
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1305006-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1411012-02	4
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1411012-03	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1506030-01	3
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1811014-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1812018-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1905003-01	2
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	1905003-02	3
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	20021412	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	2004012-01	1
Euro OTC	Histamindihydrochlorid	3031503	1
Fa Roth	Histamindihydrochlorid	47252901	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	11E25-N07	2
Fagron	Histamindihydrochlorid	12D02-N16	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	12E29-N09	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	12K06-N08	5
Fagron	Histamindihydrochlorid	1305006-01	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	14J06B01299179	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	15E08-B06-313037	3
Fagron	Histamindihydrochlorid	17D11-B001-339451	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	19D19-B02-361228	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	28051305	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	454545	1
Fagron	Histamindihydrochlorid	L17100130-OF-222030	1
Fargon/Fargon	Histamindihydrochlorid	19019-B02	1
Fargon/Fargon	Histamindihydrochlorid	19D19-B02	1
Fargon/Fargon	Histamindihydrochlorid	19H23-F04-364053	3
Merck	Histamindihydrochlorid	Wxbc3407V	1
Merck	Histamindihydrochlorid	WXBC3407V	1
Sanacop	Histamindihydrochlorid	15C25-B01-306047	1

- 182 667 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 588 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histamindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	160	0	146 514
Typ C	0	61	0	182 667

Die Substanz/Substanzgruppe *Histamindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 90,1639 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20963	20963	0,00	157,72
21668	21863	11,90	161,97
21863	21863	0,00	158,37
24589	25166	7,18	157,40
25166	25166	0,00	157,45
25413	25413	0,00	155,37

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Histidin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`23135-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Histidin; Histidinum; L-Histidin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Histidin	5	3	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Histidin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Histamindihydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycin	115,05	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Histidin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Histidin	1703022	23135	40	20170405*
Euro OTC	Histidin	2004038	25163	40	20200528*
Euro OTC	Histidin	2101009	25577	40	20210121*
Fagron	Histidin	15I01-B12-329082	23590	40	20150921
Fagron	Histidin	18J03-B02-355093	24701	40	20181123

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Histidin	2201021	25953	40
Fagron	Histidin	17F15-B04-343276	23935	40
Fagron	Histidin	20J15-B01-202794	25487	40
Euro OTC	Histidin	2201021	25953SI	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Histidin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Histidin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Histidin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23135	23135	0,00	191,96
23590	25577	5,62	193,00
24701	25577	4,98	192,99
25163	25163	0,00	191,91
25577	25577	0,00	192,11

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrochinon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20091-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochinon; Hydrochinonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrochinon	8	2	69

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Resorcin	43,06	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrochinon	12288505	20884	40	20121015
Caelo	Hydrochinon	14026904	21468	60	20140122
Caelo	Hydrochinon	14281501	21791	60	AR-15-FG-008058-01
Caelo	Hydrochinon	14280110	21923	60	20141017
Caelo	Hydrochinon	15057004	21975	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22324	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	15057001	22351	60	20150306
Caelo	Hydrochinon	182306	24761	40	20181008*
Caelo	Hydrochinon	192642	24890	40	20191115*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 221 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrochinon	16023105	23114	40
Caelo	Hydrochinon	172215	23654	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 420 Spektren von 268 *Apo-Ident*-Kunden aus 78 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 69 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
14026902	Hydrochinon	InterneCharge1214Q	1
16023112	Hydrochinon	16023112	1
A.H. 14.06.13 ek: 3,97EUR	Hydrochinon	12288505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Hydrochinon	KNC0635J17	1
ACM	Hydrochinon	KNC1047J15	2
AHD	Hydrochinon	13105405	1
AHL	Hydrochinon	16023102	1
Allianz	Hydrochinon	16023116	1
Anzag	Hydrochinon	12156705	1
Anzag	Hydrochinon	12288505	2
apomix	Hydrochinon	13105408	1
Caelo	Hydrochinon		2
Caelo	Hydrochinon	10145101	1
Caelo	Hydrochinon	10145103	1
Caelo	Hydrochinon	10145113	2
Caelo	Hydrochinon	11163905	5
Caelo	Hydrochinon	11163907	5
Caelo	Hydrochinon	11163912	4
Caelo	Hydrochinon	11163912/Int312052	1
Caelo	Hydrochinon	1163902	1
Caelo	Hydrochinon	12156703	1
Caelo	Hydrochinon	12156705	5
Caelo	Hydrochinon	12156706	1
Caelo	Hydrochinon	1228503	1
Caelo	Hydrochinon	12288502	2
Caelo	Hydrochinon	12288503	2
Caelo	Hydrochinon	12288505	11
Caelo	Hydrochinon	1263912	1
Caelo	Hydrochinon	13105402	4
Caelo	Hydrochinon	13105405	6
Caelo	Hydrochinon	13105408	7
Caelo	Hydrochinon	14026902	5
Caelo	Hydrochinon	14026904	1
Caelo	Hydrochinon	1410401	1
Caelo	Hydrochinon	14121202	1
Caelo	Hydrochinon	14180401	4
Caelo	Hydrochinon	14180406	3
Caelo	Hydrochinon	14180410	4
Caelo	Hydrochinon	14280104	5
Caelo	Hydrochinon	14280105	2
Caelo	Hydrochinon	14281501	10
Caelo	Hydrochinon	14281504	1
Caelo	Hydrochinon	14281507	4
Caelo	Hydrochinon	15023105	1
Caelo	Hydrochinon	15057001	10
Caelo	Hydrochinon	15057002	1
Caelo	Hydrochinon	15057004	13
Caelo	Hydrochinon	15057010	17
Caelo	Hydrochinon	160123118	1
Caelo	Hydrochinon	160223105	1
Caelo	Hydrochinon	16023102	2
Caelo	Hydrochinon	16023105	16
Caelo	Hydrochinon	16023112	11
Caelo	Hydrochinon	16023113	8
Caelo	Hydrochinon	160231135430	1
Caelo	Hydrochinon	16023116	24
Caelo	Hydrochinon	16023118	18
Caelo	Hydrochinon	16023118P-190314-1	1
Caelo	Hydrochinon	16051502	1
Caelo	Hydrochinon	17221503	1
Caelo	Hydrochinon	17221508	10
Caelo	Hydrochinon	18017902	25
Caelo	Hydrochinon	18017905	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochinon	1801792	1
Caelo	Hydrochinon	18031403	1
Caelo	Hydrochinon	18230602	15
Caelo	Hydrochinon	18230607	10
Caelo	Hydrochinon	192642003	16
Caelo	Hydrochinon	192642008	3
Caelo	Hydrochinon	20001617002	7
Caelo	Hydrochinon	20001617005	3
Caelo	Hydrochinon	20001617007	2
Caelo	Hydrochinon	20101806	1
Caelo	Hydrochinon	20200712-3	1
Caelo	Hydrochinon	21102014A	1
Caelo	Hydrochinon	3281	1
Caelo	Hydrochinon	4017A-01717	1
Caelo	Hydrochinon	52840166	1
Caelo	Hydrochinon	8725	1
Caelo	Hydrochinon	8816-10-583	1
Caeolo/Gehe	Hydrochinon	16023116	1
Caeolo	Hydrochinon	16023105	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Hydrochinon	18017902	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Hydrochinon	192642003	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hydrochinon	11163912	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrochinon	18017902	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrochinon	20001617002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Hydrochinon	20001617007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrochinon	20001617002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hydrochinon	20001617002	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	13105405	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	16023105	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	18017902	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	18230602	4
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	18230607	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	192642003	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	192642008	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	20001617002	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	20001617005	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochinon	20001617007	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrochinon	20001617002	1
Caesar & Loretz	Hydrochinon	16023112	1
Caesar & Loretz	Hydrochinon	192642008	1
Caesar und Loretz	Hydrochinon	18230607	1
Cesar&Loretz GmbH	Hydrochinon	192642008	1
E Plus	Hydrochinon	18017902	1
Euro/Sanacorp	Hydrochinon	15057004	1
Fagron	Hydrochinon		1
Fiebig	Hydrochinon	16023116	1
Gatt-Koller	Hydrochinon	1803302	4
Gehe/Gehe	Hydrochinon	14280110	1
Gehe	Hydrochinon	12156706	2
GEHE	Hydrochinon	16023105	1
GEHE	Hydrochinon	16023118	1
GEHE	Hydrochinon	18017902	1
Kehr	Hydrochinon	16023112	1
Kehr	Hydrochinon	16023113	1
Noweda	Hydrochinon	16023116	2
noweda	Hydrochinon	18230602	1
Phoenix Goettin	Hydrochinon	14281501	1
Phoenix	Hydrochinon	16023105	1
Phoenix	Hydrochinon	18017905	1
Phoenix	Hydrochinon	18230602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Hydrochinon	200671007	1
Phönix	Hydrochinon	12288503	2
Phönix	Hydrochinon	13105408	1
phönix	Hydrochinon	16023105	1
Sanacorp	Hydrochinon	12156703	1
Sanacorp	Hydrochinon	12288503	1
Sanacorp	Hydrochinon	16023103	1
Sanacorp	Hydrochinon	16023118	1
Sanacorp	Hydrochinon	18230602	1

- 182 308 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 545 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochinon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	133 221
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	389	31	182 308

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochinon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	92,6190 % (> 91,9048 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20884	21791	3,73	63,84
21468	21791	11,54	61,44
21791	21791	0,00	61,57
21923	21791	5,61	61,51
21975	21791	2,27	61,63
22324	21791	4,92	60,25
22351	21791	3,88	60,12
24761	24761	0,00	61,21
24890	24890	0,00	62,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrochlorothiazid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20323-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrochlorothiazid; Hydrochlorothiazidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrochlorothiazid	5	3	93

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	174,40	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008505	21589	60	AR-15-FG-014461-01
Caelo	Hydrochlorothiazid	182649	24362	40	20181127*
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	20888	40	20111209
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	23989	40	20180125
Fagron	Hydrochlorothiazid	20E27-F01-371506	25590	40	20200630

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	23116	40
Caelo	Hydrochlorothiazid	192328	24888	40
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	23600	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 334 Spektren von 204 *Apo-Ident*-Kunden aus 101 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 93 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrochlorothiazid	11101n02	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008507	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	13008509	5
Caelo	Hydrochlorothiazid	14009701	25
Caelo	Hydrochlorothiazid	140097012	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231002	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231003	5
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231005	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231008	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231009	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	15231011	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269301	4
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269304	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269306	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269307	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269309	6
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269311	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269312	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	16269313	4
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-324062	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17B07327489	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	17H28-B01-340561	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017301	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017302	5
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017303	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017304	6
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017305	9
Caelo	Hydrochlorothiazid	18017307	3
Caelo	Hydrochlorothiazid	18108HCRII	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	182649005	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	18264901	7
Caelo	Hydrochlorothiazid	18264904	7
Caelo	Hydrochlorothiazid	18264907	5
Caelo	Hydrochlorothiazid	1923280002	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	192328002	9
Caelo	Hydrochlorothiazid	20004000002	2
Caelo	Hydrochlorothiazid	2000400002	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	2000400004	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	2004000002	1
Caelo	Hydrochlorothiazid	F01-3715006	1
Caeol/ Noweda	Hydrochlorothiazid	15231009	2
Caesar & Loretz GmbH An...	Hydrochlorothiazid	18264907	2
Caesar & Loretz GmbH An...	Hydrochlorothiazid	192328002	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hydrochlorothiazid	20004000004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrochlorothiazid	18017304	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrochlorothiazid	18264904	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrochlorothiazid	18264906	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrochlorothiazid	18264907	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochlorothiazid	18017305	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochlorothiazid	18264901	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochlorothiazid	18264904	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochlorothiazid	192328002	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Hydrochlorothiazid	20004000002	1
Caesar & Loretz	Hydrochlorothiazid	18017302	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11E04-N10	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11G12-N12	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11l01-n02	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-N02	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	11L01-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	11Lo1-No2	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286110	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-286111	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	12L14-N11	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	13008504	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	13C25-N08	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10B01	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14b10-b01-294558	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-294558	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-300822	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	14B10-B01-305043	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15E04-B03-309670	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01-315836	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	15K16-B01-319833	9
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-324062	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	16F17-B07-327489	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	17038HCRII	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17H28-B01340561	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17H28-B01-340561	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-345079	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-347789	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-349593	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-353429	3
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20B02355636	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-355636	6
Fagron	Hydrochlorothiazid	17L20B05	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	19100HCRII	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	19A04-B01	4
Fagron	Hydrochlorothiazid	19A04-B01-359105	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	19a04-b01-363321	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	19A04-B01-363321	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	2002311234	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	20E27-F01	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	20E27-F01-371506	5
Fagron	Hydrochlorothiazid	20E27-F01-373727	2
Fagron	Hydrochlorothiazid	27101804	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	5013Q-03660	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	C01-20150412	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	c01-20160510	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	C01-20160510	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	Co1-20150412	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	CQ1108	1
Fagron	Hydrochlorothiazid	CR0601	1
Fiebig	Hydrochlorothiazid	115231003	1
Fiebig	Hydrochlorothiazid	19100hcrII	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig	Hydrochlorothiazid	B01-3633201	1
Gehe	Hydrochlorothiazid	12E04-N02	1
Gehe	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-353429	1
Gehe	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-355636	1
GEHE	Hydrochlorothiazid	18017302	1
Gehe	Hydrochlorothiazid	18017304	1
Noweda	Hydrochlorothiazid	16269307	1
Phoenix	Hydrochlorothiazid	15231003	1
Phoenix	Hydrochlorothiazid	17L20-B02-347789	1
Phoenix	Hydrochlorothiazid	18017302	2
Phoenix	Hydrochlorothiazid	18264901	1
Phoenix	Hydrochlorothiazid	18264904	2
Phönix	Hydrochlorothiazid	192328002	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	12A03-B40-26111	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	15231008	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	16269302	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	18017302	1
Sanacorp	Hydrochlorothiazid	19A04-B01	2

- 182 394 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 520 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrochlorothiazid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	322	12	182 394

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrochlorothiazid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,4072 % (> 95,5090 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20888	21589	16,08	317,54
21589	21589	0,00	323,17
23989	24362	5,75	328,22
24362	24362	0,00	329,32
25590	24362	5,65	327,29

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrocortison**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20006-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortison; Hydrocortisonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrocortison	9	7	428

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cholesterol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Estriol	118,65	–
⋮	⋮	⋮
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	114,21
Kaliumsorbat	>50	153,83
Thalidomid	>50	154,44
Aescin, wasserlöslich	>50	157,02
Atropinsulfat	>50	228,17
Chinolingelb	>50	393,80
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	461,89
Calciumorotat-Dihydrat	>50	520,12
Propranololhydrochlorid	>50	565,79
Saccharin-Natrium	>50	637,41
Phenytoin	>50	827,03

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn ab-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

gegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortison	13341502	21461	60	20131203
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463	60	20131203
Caelo	Hydrocortison	180915	24020	40	20180412*
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21293	40	20130727
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899	60	20151014*
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	21899SI	51	20151014*
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910	40	20161220*
Euro OTC	Hydrocortison	2101003	25571	40	20210128*
Euro OTC	Hydrocortison	2101003	25571SI	40	20210128*
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	22829SI	30	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837	40	20160204
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838	40	1702302
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928	40	20160907
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	22928SI	40	20160907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 661 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 133 040 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 799 Spektren von 21 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrocortison	160952	22778	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340	20
Caelo	Hydrocortison	172566	23840	40
Caelo	Hydrocortison	183243	24521	40
Caelo	Hydrocortison	21001215005	25926	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945	40
Euro OTC	Hydrocortison	1906033	24771	40
Caelo	Hydrocortison	13341502	21463SI†	60
Caelo	Hydrocortison	160952	22778SI	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23340SI	28
Caelo	Hydrocortison	171194	23659	40
Caelo	Hydrocortison	171194	23659SI	30
Caelo	Hydrocortison	172566	23840SI	40
Caelo	Hydrocortison	180915	24020SI†	40
Caelo	Hydrocortison	183243	24521SI	40
Caelo	Hydrocortison	21001215005	25926SI	40
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	22910SI†	40
Euro OTC	Hydrocortison	1802009	23945SI	40
Euro OTC	Hydrocortison	1906033	24771SI	40
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22837SI†	30
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	22838SI†	31

- 145 875 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3307 Spektren von 864 *Apo-Ident*-Kunden aus 446 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 428 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
/ AHD	Hydrocortison	16095202	1
A.H. 10.06.13 ek: 10,01EUR	Hydrocortison	1204037-01	1
AHC 02.09.13 EK9,85	Hydrocortison	1112030-01	1
ahd,11,95EUR 10.04.14	Hydrocortison	13341504-07R07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD/Euro	Hydrocortison	1802009	1
AHD/Euro	Hydrocortison	1802009-01	2
AHD	Hydrocortison	13069507	1
AHD	Hydrocortison	18091503	1
AHD	Hydrocortison	18091520	1
AHD;19.06.15;18,70EUR	Hydrocortison	14301306	1
AHL	Hydrocortison	15125-B01-313084	1
Alliance Healtcare	Hydrocortison	192241008	1
Alliance Health 11.01.2...	Hydrocortison	1315505	1
Alliance Health25.04.2014	Hydrocortison	13341503	3
Allianz Healthcare	Hydrocortison	1509029-01	1
Allianz Healthcare	Hydrocortison	1802009-01	1
Anzag 14.12.12 ek:10,01	Hydrocortison	1202032-01	1
Anzag ek:10.01EUR 18.07.12	Hydrocortison	1107005-03	1
Anzag	Hydrocortison	1107005-02	1
Anzag	Hydrocortison	11260305	1
Anzag	Hydrocortison	1206018-01	1
Anzag	Hydrocortison	12104307	1
Anzag	Hydrocortison	14301306	1
Anzag	Hydrocortison	1501034-01	1
Anzag	Hydrocortison	1505016-01	1
Anzag	Hydrocortison	1509229-01	1
Anzag	Hydrocortison	183243006	1
Anzag	Hydrocortison	192241007	1
Anzag	Hydrocortison	19224107	1
Anzag	Hydrocortison	20004116003	1
Anzag	Hydrocortison	20004116007	1
Beiersdorf/ Vedono	Hydrocortison	15181004	1
Berkel AHK	Hydrocortison	14301305	1
Bionorica	Hydrocortison	16004604	1
Bombastus	Hydrocortison	14I05-B02-300227	1
cae	Hydrocortison	18324307	1
Caeelo	Hydrocortison	17090005	1
cael	Hydrocortison	183243002	1
Caelo	Hydrocortison		2
Caelo	Hydrocortison	10071704	1
Caelo	Hydrocortison	10282208	1
Caelo	Hydrocortison	11021302	1
Caelo	Hydrocortison	1109845	1
Caelo	Hydrocortison	11260308	3
Caelo	Hydrocortison	11260309	3
Caelo	Hydrocortison	11273704	1
Caelo	Hydrocortison	113I-01719	1
Caelo	Hydrocortison	1140317	1
Caelo	Hydrocortison	1190218/17256602	1
Caelo	Hydrocortison	120403701	1
Caelo	Hydrocortison	12104301	1
Caelo	Hydrocortison	12104303	5
Caelo	Hydrocortison	12104304	6
Caelo	Hydrocortison	12104305	3
Caelo	Hydrocortison	12104306	9
Caelo	Hydrocortison	12104307	17
Caelo	Hydrocortison	12104308	8
Caelo	Hydrocortison	12104309	2
Caelo	Hydrocortison	12119303	8
Caelo	Hydrocortison	12119304	4
Caelo	Hydrocortison	12167001	7
Caelo	Hydrocortison	12167007	9
Caelo	Hydrocortison	12167010	10
Caelo	Hydrocortison	12167010-3437311151	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	1216707	1
Caelo	Hydrocortison	12k08-n01	1
Caelo	Hydrocortison	130617H	1
Caelo	Hydrocortison	13063501	1
Caelo	Hydrocortison	1306906	1
Caelo	Hydrocortison	13069501	10
Caelo	Hydrocortison	13069502	5
Caelo	Hydrocortison	13069505	4
Caelo	Hydrocortison	13069506	8
Caelo	Hydrocortison	13069507	4
Caelo	Hydrocortison	13069509	2
Caelo	Hydrocortison	13069510	6
Caelo	Hydrocortison	13155601	9
Caelo	Hydrocortison	13155602	8
Caelo	Hydrocortison	13155603	12
Caelo	Hydrocortison	13155604	8
Caelo	Hydrocortison	13155605	3
Caelo	Hydrocortison	13155611	2
Caelo	Hydrocortison	13155614	3
Caelo	Hydrocortison	133341502	1
Caelo	Hydrocortison	13341501	7
Caelo	Hydrocortison	13341502	11
Caelo	Hydrocortison	13341503	1
Caelo	Hydrocortison	13341504	7
Caelo	Hydrocortison	13341508	4
Caelo	Hydrocortison	13341509	8
Caelo	Hydrocortison	13341510	12
Caelo	Hydrocortison	13341511	4
Caelo	Hydrocortison	13342504	1
Caelo	Hydrocortison	140301305	1
Caelo	Hydrocortison	14115103	2
Caelo	Hydrocortison	14115104	1
Caelo	Hydrocortison	14115105	3
Caelo	Hydrocortison	14115107	11
Caelo	Hydrocortison	14115108	2
Caelo	Hydrocortison	14301304	4
Caelo	Hydrocortison	14301305	5
Caelo	Hydrocortison	14301306	6
Caelo	Hydrocortison	14301307	2
Caelo	Hydrocortison	14301310	14
Caelo	Hydrocortison	14301311	10
Caelo	Hydrocortison	14301312	8
Caelo	Hydrocortison	14301313	6
Caelo	Hydrocortison	14b04-B02-293422	1
Caelo	Hydrocortison	15/25-B01-318486	1
Caelo	Hydrocortison	1501034-01	2
Caelo	Hydrocortison	15021104	7
Caelo	Hydrocortison	15021105	7
Caelo	Hydrocortison	15021106	3
Caelo	Hydrocortison	15021107	11
Caelo	Hydrocortison	1505016-01	2
Caelo	Hydrocortison	1509029-01	4
Caelo	Hydrocortison	1518012	1
Caelo	Hydrocortison	1518013	1
Caelo	Hydrocortison	15181003	11
Caelo	Hydrocortison	15181004	11
Caelo	Hydrocortison	15181006	20
Caelo	Hydrocortison	15181007	5
Caelo	Hydrocortison	15181008	2
Caelo	Hydrocortison	15181012	15

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	15181012/20160309/10	1
Caelo	Hydrocortison	15181013	10
Caelo	Hydrocortison	15181014	6
Caelo	Hydrocortison	15216101	10
Caelo	Hydrocortison	15278702	11
Caelo	Hydrocortison	15278703	8
Caelo	Hydrocortison	15278705	11
Caelo	Hydrocortison	15278706	6
Caelo	Hydrocortison	16004603	14
Caelo	Hydrocortison	16004604	26
Caelo	Hydrocortison	16004605	14
Caelo	Hydrocortison	16004607	16
Caelo	Hydrocortison	16004608	12
Caelo	Hydrocortison	16004611	11
Caelo	Hydrocortison	16004612	16
Caelo	Hydrocortison	16004612/2020317	1
Caelo	Hydrocortison	16041801	1
Caelo	Hydrocortison	16095201	27
Caelo	Hydrocortison	16095202	11
Caelo	Hydrocortison	16095203	10
Caelo	Hydrocortison	16095207	8
Caelo	Hydrocortison	16095209	6
Caelo	Hydrocortison	16095210	23
Caelo	Hydrocortison	16095212	8
Caelo	Hydrocortison	16095213	13
Caelo	Hydrocortison	16095213-20170704Ma7	1
Caelo	Hydrocortison	16098201	2
Caelo	Hydrocortison	1611016	1
Caelo	Hydrocortison	1611016-01	5
Caelo	Hydrocortison	16255603	10
Caelo	Hydrocortison	16255604	2
Caelo	Hydrocortison	16255606	1
Caelo	Hydrocortison	16255607	12
Caelo	Hydrocortison	16255608	15
Caelo	Hydrocortison	16255608NP	1
Caelo	Hydrocortison	16255680	1
Caelo	Hydrocortison	1626-B04-330340	1
Caelo	Hydrocortison	16272304	13
Caelo	Hydrocortison	16272305	11
Caelo	Hydrocortison	16272306	14
Caelo	Hydrocortison	16272308	5
Caelo	Hydrocortison	1627231	1
Caelo	Hydrocortison	16272311	7
Caelo	Hydrocortison	1672305	1
Caelo	Hydrocortison	1672308	1
Caelo	Hydrocortison	167272306	1
Caelo	Hydrocortison	17090003	4
Caelo	Hydrocortison	17090004	1
Caelo	Hydrocortison	17090005	8
Caelo	Hydrocortison	170921HA/17090003	1
Caelo	Hydrocortison	17119402	19
Caelo	Hydrocortison	17119403	24
Caelo	Hydrocortison	17119404	1
Caelo	Hydrocortison	17119405	35
Caelo	Hydrocortison	17119406	21
Caelo	Hydrocortison	17119407	31
Caelo	Hydrocortison	17119410	7
Caelo	Hydrocortison	1719402-20171106Ma2	1
Caelo	Hydrocortison	1719405	1
Caelo	Hydrocortison	17229410	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	17256602	52
Caelo	Hydrocortison	17256603	10
Caelo	Hydrocortison	17256604	36
Caelo	Hydrocortison	17256605	26
Caelo	Hydrocortison	17256607	14
Caelo	Hydrocortison	17256804	1
Caelo	Hydrocortison	1726602	1
Caelo	Hydrocortison	1726603	1
Caelo	Hydrocortison	173512	1
Caelo	Hydrocortison	173512005	1
Caelo	Hydrocortison	17351202	19
Caelo	Hydrocortison	17351203	36
Caelo	Hydrocortison	17351205	59
Caelo	Hydrocortison	17351206	11
Caelo	Hydrocortison	17351209	11
Caelo	Hydrocortison	17351209-20180830Ma3	1
Caelo	Hydrocortison	17351210	1
Caelo	Hydrocortison	1735123	1
Caelo	Hydrocortison	17526602	1
Caelo	Hydrocortison	1756602	1
Caelo	Hydrocortison	17E10-B04-334857	1
Caelo	Hydrocortison	18002009-01	1
Caelo	Hydrocortison	1802009-01	3
Caelo	Hydrocortison	18031508	1
Caelo	Hydrocortison	18042601	1
Caelo	Hydrocortison	18061802	1
Caelo	Hydrocortison	18062003	1
Caelo	Hydrocortison	18091501	27
Caelo	Hydrocortison	18091501-H20181115Ma	3
Caelo	Hydrocortison	18091502	3
Caelo	Hydrocortison	18091503	33
Caelo	Hydrocortison	18091505	38
Caelo	Hydrocortison	18091506	28
Caelo	Hydrocortison	18091507	31
Caelo	Hydrocortison	18091508	7
Caelo	Hydrocortison	18091519	38
Caelo	Hydrocortison	18091520	34
Caelo	Hydrocortison	180915208	1
Caelo	Hydrocortison	18091521	2
Caelo	Hydrocortison	18091524	21
Caelo	Hydrocortison	18091525	42
Caelo	Hydrocortison	180915252	1
Caelo	Hydrocortison	18091526	5
Caelo	Hydrocortison	18091528	19
Caelo	Hydrocortison	18091531	18
Caelo	Hydrocortison	180915321	1
Caelo	Hydrocortison	180921531	1
Caelo	Hydrocortison	18121713	1
Caelo	Hydrocortison	1824311	1
Caelo	Hydrocortison	18323006	1
Caelo	Hydrocortison	18324207	1
Caelo	Hydrocortison	183243002	43
Caelo	Hydrocortison	183243003	3
Caelo	Hydrocortison	183243004	12
Caelo	Hydrocortison	183243006	37
Caelo	Hydrocortison	18324301	30
Caelo	Hydrocortison	18324302	20
Caelo	Hydrocortison	18324303	4
Caelo	Hydrocortison	18324306	31
Caelo	Hydrocortison	18324307	28

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortison	18324308	22
Caelo	Hydrocortison	18324310	6
Caelo	Hydrocortison	18324311	25
Caelo	Hydrocortison	1891528	1
Caelo	Hydrocortison	1907151621	1
Caelo	Hydrocortison	19224002	1
Caelo	Hydrocortison	19224100	1
Caelo	Hydrocortison	192241002	2
Caelo	Hydrocortison	192241004	9
Caelo	Hydrocortison	192241005	19
Caelo	Hydrocortison	192241007	17
Caelo	Hydrocortison	192241008	45
Caelo	Hydrocortison	200041116003	1
Caelo	Hydrocortison	20004116001	18
Caelo	Hydrocortison	20004116002	4
Caelo	Hydrocortison	20004116003	17
Caelo	Hydrocortison	20004116004	18
Caelo	Hydrocortison	20004116005	15
Caelo	Hydrocortison	20004116006	4
Caelo	Hydrocortison	20004116007	10
Caelo	Hydrocortison	2004116006	1
Caelo	Hydrocortison	200411606	1
Caelo	Hydrocortison	2013U-01719	1
Caelo	Hydrocortison	21001215003	2
Caelo	Hydrocortison	21001215004	5
Caelo	Hydrocortison	21001215005	7
Caelo	Hydrocortison	21001215006	4
Caelo	Hydrocortison	21001215007	7
Caelo	Hydrocortison	21001215015	1
Caelo	Hydrocortison	21101303	1
Caelo	Hydrocortison	2180917/16255608	1
Caelo	Hydrocortison	260416v4	1
Caelo	Hydrocortison	27101801	1
Caelo	Hydrocortison	2760	1
Caelo	Hydrocortison	3081604	1
Caelo	Hydrocortison	31032014D	1
Caelo	Hydrocortison	3110456	1
Caelo	Hydrocortison	39/AKD17	1
Caelo	Hydrocortison	3912Q-01719	1
Caelo	Hydrocortison	4817Q-01719	1
Caelo	Hydrocortison	7082004	1
Caelo	Hydrocortison	7101301	1
Caelo	Hydrocortison	8041701	1
Caelo	Hydrocortison	810911	1
Caelo	Hydrocortison	8717	1
Caelo	Hydrocortison	9271205	1
Caelo	Hydrocortison	B02-2005104	1
Caelo	Hydrocortison	Caelo21001215003	2
Caelo	Hydrocortison	K05B20160909	1
Caeol/Noweda	Hydrocortison	16095212	1
Caeolo/Krieger	Hydrocortison	17119406	1
Caesar & Lorenz GmbH	Hydrocortison	15181004	1
Caesar & Loretz /Phönix	Hydrocortison	21001215003	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Hydrocortison	183243006	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Hydrocortison	18324306	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Hydrocortison	192241008	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Hydrocortison	183243006	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Hydrocortison	18324307	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Hydrocortison	18324308	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Hydrocortison	192241008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Hydrocortison	20004116003	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Hydrocortison	192241008	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Hydrocortison	18324211	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Hydrocortison	183243002	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Hydrocortison	18091525	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Hydrocortison	21001215011	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Hydrocortison	183243006	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hydrocortison	18091508	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Hydrocortison	192241008	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrocortison	21001215004	2
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Hydrocortison	18324302	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortison	18091524	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortison	183243004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortison	18324306	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortison	192241008	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortison	20004116005	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydrocortison	183243006	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydrocortison	18324301	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydrocortison	18324306	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydrocortison	18324308	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydrocortison	20004116007	1
Caesar & Loretz GmbH/kr...	Hydrocortison	20004116001	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Hydrocortison	183243003	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Hydrocortison	192241005	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Hydrocortison	20004116007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	18324302	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	20004116003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	18091520	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	183243003	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	18324301	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	20004116002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	20004116003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortison	20004116005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sana	Hydrocortison	20004116004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hydrocortison	192241008	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hydrocortison	21001215007	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	12167010	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069506	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	13069507	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15021107	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	15181012	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	16004612	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	17256605	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	17351205	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	17351210	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091505	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091506	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091507	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091519	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091520	9
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091524	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091525	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091526	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091528	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18091531	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	183243002	9
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	183243004	10
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	183243006	8
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18324301	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18324302	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18324306	11
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18324307	11
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18324308	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18324310	4
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	18324311	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	192241002	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	192241003	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	192241005	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	192241007	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	192241008	15
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	19K05-B02-195614	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20000978010	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20004116001	9
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20004116002	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20004116003	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20004116004	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20004116006	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20004116007	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	20B17-B02-200514	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	21001215004	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	21001215005	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	21001215006	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	21001215010	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	21001215014	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortison	B02-1956104	1
Caesar & Loretz GmbH-Al...	Hydrocortison	192241007	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Hydrocortison	192241004	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrocortison	18091520	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrocortison	183243002	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrocortison	183243006	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrocortison	18324306	1
Caesar & Loretz/ Geilen...	Hydrocortison	18091520	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Hydrocortison	18091528	1
Caesar & Loretz/Noweda	Hydrocortison	192241005	1
Caesar & Loretz	Hydrocortison	16095201	1
Caesar & Loretz	Hydrocortison	16255603	1
Caesar & Loretz	Hydrocortison	17256603	2
Caesar & Loretz	Hydrocortison	192241008	1
Caesar&Lorenz	Hydrocortison	20004116003	1
Caesar&Loretz GmbH,Anza...	Hydrocortison	16272305	1
Caesar&Loretz GmbH	Hydrocortison	12104308	1
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortison	15021105	1
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortison	15181004	1
Caesar/Alliance Healthc...	Hydrocortison	20004116004	1
Caleo/ Noweda	Hydrocortison	17351203	2
Cealo, Anzag 26.08.19	Hydrocortison	18091528	1
Cealo/ Anzag	Hydrocortison	16095210	1
Cealo/ Noweda	Hydrocortison	17351209	1
Cealo	Hydrocortison	16004612	1
Cealo	Hydrocortison	17119405	1
Cealo	Hydrocortison	18091503	1
Cealo	Hydrocortison	18091505	1
Celo/AHD	Hydrocortison	18091506	1
Delta	Hydrocortison	16H01-B01-326071	1
Ebert & Jacobi	Hydrocortison	1509029-01	1
Eu Rho/gehe	Hydrocortison	1611016-01	1
EuRho / Noweda	Hydrocortison	1906033-01	1
EuRho 12.03.2013 Anzag	Hydrocortison	1112030-01	1
Eurho/ Phönix	Hydrocortison	180200901	1
EuRho/AHD	Hydrocortison	1802009-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/GEHE	Hydrocortison	1611016-01	1
EuRho/Noweda	Hydrocortison	1611016-01	1
EuRho	Hydrocortison	1107005-02	1
EuRho	Hydrocortison	1202032-01	1
EuRho	Hydrocortison	1204037-01	1
EuRho	Hydrocortison	1405001-01	3
EuRho	Hydrocortison	1509029-01	1
EuRho	Hydrocortison	1611016-01	1
EuRho	Hydrocortison	180200-01	1
Euro / AHD	Hydrocortison	1906033-01	1
EURO / Gehe	Hydrocortison	1405001-01	1
Euro Gehe	Hydrocortison	1611016-01	1
Euro Gehe	Hydrocortison	1802009-01	1
Euro OT/Anzag	Hydrocortison	1611016-01	3
Euro OTC	Hydrocortison	1082009-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-02	3
Euro OTC	Hydrocortison	1107005-03	8
Euro OTC	Hydrocortison	1112030-01	9
Euro OTC	Hydrocortison	11611016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1202032-01	3
Euro OTC	Hydrocortison	120403701	3
Euro OTC	Hydrocortison	1204037-01	26
Euro OTC	Hydrocortison	1204307-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	12060018-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1206018-01	21
Euro OTC	Hydrocortison	1405001	1
Euro OTC	Hydrocortison	1405001-01	2
Euro OTC	Hydrocortison	1408023-01	4
Euro OTC	Hydrocortison	1501034	1
Euro OTC	Hydrocortison	1501034-01	9
Euro OTC	Hydrocortison	1505010601	1
Euro OTC	Hydrocortison	150501601	1
Euro OTC	Hydrocortison	1505016-01	29
Euro OTC	Hydrocortison	15050-16-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	150516-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	150902	1
Euro OTC	Hydrocortison	1509029	1
Euro OTC	Hydrocortison	150902901	2
Euro OTC	Hydrocortison	1509029-01	40
Euro OTC	Hydrocortison	150929-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	15278703	1
Euro OTC	Hydrocortison	157015	2
Euro OTC	Hydrocortison	16004612	1
Euro OTC	Hydrocortison	161016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	16110016-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1611016	1
Euro OTC	Hydrocortison	161101601	3
Euro OTC	Hydrocortison	1611016-01	65
Euro OTC	Hydrocortison	161116-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	16272305	1
Euro OTC	Hydrocortison	16272311	1
Euro OTC	Hydrocortison	1708006-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	17119402	1
Euro OTC	Hydrocortison	17119403	2
Euro OTC	Hydrocortison	17256603	1
Euro OTC	Hydrocortison	17351202	1
Euro OTC	Hydrocortison	1801009-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	1802008-01	1
Euro OTC	Hydrocortison	180200901	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortison	1802009-01	74
Euro OTC	Hydrocortison	18091501	1
Euro OTC	Hydrocortison	18091506	1
Euro OTC	Hydrocortison	181102182	1
Euro OTC	Hydrocortison	190603301	1
Euro OTC	Hydrocortison	1906033-01	70
Euro OTC	Hydrocortison	190633-01	3
Euro OTC	Hydrocortison	2019Q-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	2101003-01	9
Euro OTC	Hydrocortison	210818A	1
Euro OTC	Hydrocortison	29011504	1
Euro OTC	Hydrocortison	3817A-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	4091510	1
Euro OTC	Hydrocortison	4112A-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	4616U-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	6051502	1
Euro OTC	Hydrocortison	715Q-01719	1
Euro OTC	Hydrocortison	79(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	80(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	81(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	82(1802009-01)	1
Euro OTC	Hydrocortison	8639285	1
Euro OTC	Hydrocortison	K05B20160909	1
Euro OTC	Hydrocortison	K05M20170313	1
Euro OTC	Hydrocortison	L39844	1
Euro/ Phönix	Hydrocortison	1509029-01	1
Fagro/Otto Geilenkirchen	Hydrocortison	19k05-b02-195614	1
Fagron	Hydrocortison		1
Fagron	Hydrocortison	11021403	1
Fagron	Hydrocortison	11K18-N01	2
Fagron	Hydrocortison	12/25-N01	1
Fagron	Hydrocortison	1204037-01	1
Fagron	Hydrocortison	120601801	1
Fagron	Hydrocortison	12091401	1
Fagron	Hydrocortison	12104304	1
Fagron	Hydrocortison	12119303	1
Fagron	Hydrocortison	12G19-N01	2
Fagron	Hydrocortison	12I25-N01	2
Fagron	Hydrocortison	13341510	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285472	1
Fagron	Hydrocortison	13H08B01285473	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-285473	1
Fagron	Hydrocortison	13H08-B01-28571	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288282	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288283	1
Fagron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	3
Fagron	Hydrocortison	14/05-B02-300227	2
Fagron	Hydrocortison	14/05-BO2-300227	1
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02	2
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293422	3
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293423	3
Fagron	Hydrocortison	14B04-B02-293424	6
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02	2
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300227	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300228	1
Fagron	Hydrocortison	14I05-B02-300229	1
Fagron	Hydrocortison	14105-B02-300227	1
Fagron	Hydrocortison	14105-B02-300228	1
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-313084	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortison	15/25-B01-318727	1
Fagron	Hydrocortison	1509029-01	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02	1
Fagron	Hydrocortison	15D14-B02-311696	5
Fagron	Hydrocortison	15I04-B03-315021	1
Fagron	Hydrocortison	15I25-B01-318727	1
Fagron	Hydrocortison	15l25-B01-318486	1
Fagron	Hydrocortison	16272311	1
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06	1
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-320970	20
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321981	2
Fagron	Hydrocortison	16A19-B06-321982	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-324891	1
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-324944	5
Fagron	Hydrocortison	16H01-B01-326071	3
Fagron	Hydrocortison	16J26-B04	1
Fagron	Hydrocortison	16J26-B04-328188	1
Fagron	Hydrocortison	16J26-B04-329419	1
Fagron	Hydrocortison	16j26-b04-330339	1
Fagron	Hydrocortison	16J26-B04-330340	2
Fagron	Hydrocortison	17/12-b05-344220	1
Fagron	Hydrocortison	17/12-B05-344220	2
Fagron	Hydrocortison	17/12-B05-345540	1
Fagron	Hydrocortison	17/12-Bos-344220	1
Fagron	Hydrocortison	17-12B05-342611	1
Fagron	Hydrocortison	1712-B05-345540	2
Fagron	Hydrocortison	17256604	1
Fagron	Hydrocortison	17351205	1
Fagron	Hydrocortison	17c13-B06	1
Fagron	Hydrocortison	17C13-B06	1
Fagron	Hydrocortison	17C13-B06-333045	4
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04	2
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334857	5
Fagron	Hydrocortison	17E-10-B04-334857	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-334858	4
Fagron	Hydrocortison	17e10-b04-335056	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-335056	3
Fagron	Hydrocortison	17E10B04335656	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-335656	1
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-336435	7
Fagron	Hydrocortison	17E10-B04-336436	2
Fagron	Hydrocortison	17g25-b02-340864	1
Fagron	Hydrocortison	17G25-B02-340864	1
Fagron	Hydrocortison	17G25-B02-340865	1
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05	1
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05-344220	2
Fagron	Hydrocortison	17I12-B05-34554	1
Fagron	Hydrocortison	18091501	1
Fagron	Hydrocortison	18B21-B07	2
Fagron	Hydrocortison	18B21-B07-348430	3
Fagron	Hydrocortison	18B21-B07-348431	4
Fagron	Hydrocortison	18B21-B07-348432	3
Fagron	Hydrocortison	18B21-B07-360920	1
Fagron	Hydrocortison	19051403	1
Fagron	Hydrocortison	19K05-B02-195613	3
Fagron	Hydrocortison	19K05-B02-195614	3
Fagron	Hydrocortison	19K05-B02-195615	3
Fagron	Hydrocortison	20B17-B02-200514	2
Fagron	Hydrocortison	20B17-B02-200543	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortison	20B17-B02-200544	1
Fagron	Hydrocortison	20B17-B02-200571	1
Fagron	Hydrocortison	5061304	1
Fagron	Hydrocortison	B0-20051004	1
Fagron	Hydrocortison	B02-2005104	1
Fagron	Hydrocortison	BO2-1956104	1
Fagron	Hydrocortison	K05B20130407M	1
Fagron	Hydrocortison	K05B20131101	1
Fagron	Hydrocortison	K05M20170702	1
Fagron	Hydrocortison	PH132	1
Fargo/Anzag	Hydrocortison	17E10-B04-335056	1
Fargon	Hydrocortison	17E10-B04-334858	1
fargon	Hydrocortison	T3325	1
fargron	Hydrocortison	13K22-B01-288284	1
Fiebig	Hydrocortison	1509029-01	2
Fiebig	Hydrocortison	16095207	1
Fiebig	Hydrocortison	16095210	1
Fiebig	Hydrocortison	17119402	2
Fiebig	Hydrocortison	17256602	1
Fiebig	Hydrocortison	18091520	1
Fiebig	Hydrocortison	18091525	1
Fiebig	Hydrocortison	18091528	1
Finteler Apotheke	Hydrocortison	1611016-01	3
Fragon/Anzag	Hydrocortison	19K05-b02-195615	1
Fragon/Sanacorp	Hydrocortison	17E10-B04-335056	1
Gatt-Koller	Hydrocortison	1804169	1
Gatt-Koller	Hydrocortison	20172187	1
GEHE 03.05.2014	Hydrocortison	13155605	1
GEHE 14.04.2014	Hydrocortison	13069509	1
Gehe,27.0415	Hydrocortison	14301310	1
Gehe/EuRho	Hydrocortison	19060033-01	1
Gehe/Europharm	Hydrocortison	1802009-01	1
Gehe	Hydrocortison	1206018-01	2
Gehe	Hydrocortison	12104304	3
Gehe	Hydrocortison	13069510	1
Gehe	Hydrocortison	13341510	1
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285469	1
Gehe	Hydrocortison	13H08-B01-285471	1
Gehe	Hydrocortison	1405001-01	1
Gehe	Hydrocortison	1501034-01	1
Gehe	Hydrocortison	1509029-01	1
Gehe	Hydrocortison	1611016-01	1
gehe	Hydrocortison	16255607	1
Gehe	Hydrocortison	16255607	1
Gehe	Hydrocortison	16255608	1
Gehe	Hydrocortison	16272306	1
GEHE	Hydrocortison	16272311	1
Gehe	Hydrocortison	17256604	1
Gehe	Hydrocortison	17351203	1
Gehe	Hydrocortison	17351206	1
Gehe	Hydrocortison	17E10-B04-335656	1
Gehe	Hydrocortison	1802009-01	1
Gehe	Hydrocortison	18091502	2
Gehe	Hydrocortison	18091521	1
Gehe	Hydrocortison	183243004	1
Gehe	Hydrocortison	18324301	2
GEHE	Hydrocortison	18324301	1
Gehe	Hydrocortison	18324303	1
Gehe	Hydrocortison	18324310	1
Gehe	Hydrocortison	1906033-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Hydrocortison	192241002	1
Gehe	Hydrocortison	21001215003	1
Henan Lihua Pharm/AHD	Hydrocortison	18B21-B07-348430	1
Henan Lihua Pharmaceuti…	Hydrocortison	1906033-01	1
Henan/Noweda	Hydrocortison	K05M20170408	1
Henan/Noweda	Hydrocortison	K05M20170701	1
Jenne	Hydrocortison	18324307	2
Kehr	Hydrocortison	16095213	1
Kehr	Hydrocortison	17119407	1
Kehr	Hydrocortison	17256602	1
Klenk	Hydrocortison	12167007	1
L10	Hydrocortison	16H01-B01-326071	2
L12	Hydrocortison	1802009-01	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Hydrocortison	15181004	1
Midas	Hydrocortison	17256602	1
Midas	Hydrocortison	18091519	1
Nachprüfung 2312	Hydrocortison	10282201	1
Nachprüfung	Hydrocortison	123456	1
Nachprüfung	Hydrocortison	2082019-6	1
Noweda 28.10.2019	Hydrocortison	18091531	1
Noweda 5,45 06.05.2…	Hydrocortison	18324311	1
Noweda 5,45 14.04.2020	Hydrocortison	183243002	1
Noweda/ Caesar&Lorenz G…	Hydrocortison	18324303	1
Noweda	Hydrocortison	12104303	1
Noweda	Hydrocortison	12167001	1
Noweda	Hydrocortison	13155605	1
Noweda	Hydrocortison	16004612	1
Noweda	Hydrocortison	16095212	1
Noweda	Hydrocortison	1611016-01	1
Noweda	Hydrocortison	16255608	1
Noweda	Hydrocortison	17090005	1
Noweda	Hydrocortison	17119402	1
Noweda	Hydrocortison	17256602	3
Noweda	Hydrocortison	17256605	2
Noweda	Hydrocortison	17351203	1
Noweda	Hydrocortison	17351204	1
Noweda	Hydrocortison	183243002	1
Noweda	Hydrocortison	18324308	1
Noweda	Hydrocortison	18324311	1
Noweda	Hydrocortison	192241005	1
Noweda	Hydrocortison	192241008	1
Noweda	Hydrocortison	20004116004	1
Pharmachem/ Anzag	Hydrocortison	18091520	1
Pharmacia&Upjohn/ Phönix	Hydrocortison	13155614	1
Phoenix	Hydrocortison	13341504	1
Phoenix	Hydrocortison	1509029-01	2
Phoenix	Hydrocortison	16095207	1
Phoenix	Hydrocortison	1611016-01	1
Phoenix	Hydrocortison	17119405	3
Phoenix	Hydrocortison	17256605	1
Phoenix	Hydrocortison	18091528	1
Phoenix	Hydrocortison	18091531	1
Phoenix	Hydrocortison	18324301	1
Phoenix	Hydrocortison	18324306	1
Phoenix	Hydrocortison	18324311	1
Phoenix	Hydrocortison	2101003-01	2
Phoenix	Hydrocortison	3117	1
Phoenix	Hydrocortison	3370	1
Phönix 15.7.2019	Hydrocortison	18091520	1
Phönix Caesar u. Loretz	Hydrocortison	13225507	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix Gotha	Hydrocortison	12104309	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	13341502	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	15021107	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	15181004	1
Phönix Gotha	Hydrocortison	18324307	1
Phönix, Caesar&Loretz G...	Hydrocortison	183243003	1
phönix	Hydrocortison		2
Phönix	Hydrocortison	11119-N03	1
Phönix	Hydrocortison	1204037-01	1
Phönix	Hydrocortison	12167001	2
Phönix	Hydrocortison	12167010	1
Phönix	Hydrocortison	13341504	2
Phönix	Hydrocortison	13341508	1
Phönix	Hydrocortison	1408023-01	1
phönix	Hydrocortison	14301306	1
Phönix	Hydrocortison	15181005	1
phönix	Hydrocortison	15181013	1
Phönix	Hydrocortison	1611016-01	2
Phönix	Hydrocortison	16110161-01	1
Phönix	Hydrocortison	16272306	1
Phönix	Hydrocortison	17119406	1
PHÖNIX	Hydrocortison	17119410	1
Phönix	Hydrocortison	17256603	1
Phönix	Hydrocortison	17351206	2
Phönix	Hydrocortison	17E10-B04-334858	1
Phönix	Hydrocortison	1802009-01	2
Phönix	Hydrocortison	18081508	1
Phönix	Hydrocortison	1824302	1
Phönix	Hydrocortison	18324302	1
Phönix	Hydrocortison	18B21-B07-360920	1
Phönix	Hydrocortison	1906033	1
PHÖNIX	Hydrocortison	192241008	1
Phönix	Hydrocortison	20004116002	1
Phönix	Hydrocortison	20004116007	1
Phönix	Hydrocortison	201073010	1
Phönix	Hydrocortison	21001215005	2
Phönix	Hydrocortison	3181	1
Phönix	Hydrocortison	Hy19	1
Röntgen	Hydrocortison	17256605	1
Röntgen	Hydrocortison	1906033-01	1
sana corp	Hydrocortison	13069507	1
Sana	Hydrocortison	18091524	3
Sanacorp	Hydrocortison	1112030-01	1
Sanacorp	Hydrocortison	13069509	1
Sanacorp	Hydrocortison	13341509	1
Sanacorp	Hydrocortison	14301307	1
Sanacorp	Hydrocortison	14B04-B02	1
Sanacorp	Hydrocortison	1509029-01	1
sanacorp	Hydrocortison	15181012	1
sanacorp	Hydrocortison	15181013	1
Sanacorp	Hydrocortison	16004607	1
Sanacorp	Hydrocortison	17256604	1
Sanacorp	Hydrocortison	1802009-01	1
Sanacorp	Hydrocortison	18091501	1
Sanacorp	Hydrocortison	18091507	1
Sanacorp	Hydrocortison	18091520	1
Sanacorp	Hydrocortison	183243006	1
Sanacorp	Hydrocortison	1906033-01	1
Sanacorp	Hydrocortison	192241008	3
Sanacorp	Hydrocortison	42/AKD6	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spangro 22.05.2014	Hydrocortison	13341504	2
Spangro 23.1.2014	Hydrocortison	13069510	1
Spangro_21.05.2019	Hydrocortison	18091524	1
Tianjin JP / Gehe	Hydrocortison	183243004	1
Tianjin/Noweda	Hydrocortison	T3307	1
Tianjin/Noweda	Hydrocortison	TA0075	1
Upjohn/Phönix	Hydrocortison	1509029-01	1
VDL	Hydrocortison	18091525	1
xxx	Hydrocortison	911Q-01719	2

- 179 421 Spektren von 1177 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 184 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortison* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	661	0	133 040
Typ B	0	799	0	145 875
Typ C	0	3302	5	179 421

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2491 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8488 % (> 99,7581 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21293	21899	7,10	118,65
21461	21899	7,99	119,13
21463	21899	3,35	118,96
21899	21899	0,00	119,15
22829	22838	7,72	122,20
22837	22838	5,14	119,93
22838	22838	0,00	122,05
22910	22910	0,00	122,35
22928	22910	5,87	124,30
24020	24020	0,00	121,53
25571	25571	0,00	124,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydrocortisonacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20010-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydrocortisonacetat; Hydrocortisoni acetas; Hydrocortisonum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Hydrocortisonacetat	7	8	489

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cortisonacetat	Validierung mit Typ B-Spektren
Cyproteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Norethisteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	138,05	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydrocortisonace…	13291708	21462	60	20130926
Caelo	Hydrocortisonace…	182780	24392	40	20181210*
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1209003-01	21295	40	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1209003-01	21295SI	45	20121108
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1508029	21889	60	20150902*
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1508029	21889SI	44	20150902*
Euro OTC	Hydrocortisonace…	1604052	22564	40	20160525*
Fagron	Hydrocortisonace…	15A30-B09-307090	22241	60	20150226
Fagron	Hydrocortisonace…	18H07-B03-356259	24590	40	20180829

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 429 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 272 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 686 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	23115	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862	23328	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415001	25924	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	21003553	25992	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	23559	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010	24130	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011	24789	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	2004029	25331	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	23115SI	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862	23328SI	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	182780	24392SI†	32
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415001	25924SI	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	21003553	25992SI	35
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052	22564SI†	30
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	23559SI	30
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010	24130SI	21
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011	24789SI	40
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	2004029	25331SI	40
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307090	22241SI†	24
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	24590SI†	33

- 145 988 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4120 Spektren von 971 *Apo-Ident*-Kunden aus 506 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 486 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Hydrocortisonacetat	14043902	1
	Hydrocortisonacetat	333961	1
AEP	Hydrocortisonacetat	18278005	1
AEP	Hydrocortisonacetat	18278020	4
AHD 07.03.2017 EK: 5,33	Hydrocortisonacetat	16004407	1
AHD/Euro	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
AHD/Euro	Hydrocortisonacetat	1805010-01	1
AHD	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
AHD	Hydrocortisonacetat	13291707	1
AHD	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
AHD;05,02,15; 12.48EUR	Hydrocortisonacetat	14144805	1
Alliance/EurRho	Hydrocortisonacetat	1907011-02	1
Alliance/EurRho	Hydrocortisonacetat	2004029-01	2
Alliance	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Allianz Healthcare	Hydrocortisonacetat	18278005	1
Allianz Healthcare	Hydrocortisonacetat	18278021	1
Allianz	Hydrocortisonacetat	17219705	1
AMH Niemann/Sanacorp	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Anzag 20.12.17 5.28	Hydrocortisonacetat	17219702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	16238713	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	17086206	2
Anzag	Hydrocortisonacetat	17219702	2
Anzag	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Anzag	Hydrocortisonacetat	18278021	2
apomix	Hydrocortisonacetat	1404017-02	1
apomix	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	123Validierung	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	1505008-03	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Bombastus	Hydrocortisonacetat	2712M01718	1
Caeelo	Hydrocortisonacetat	17086204	1
Caello/Anzag	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat		6
Caelo	Hydrocortisonacetat	10301904	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1061704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098604	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098612	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11098615	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263913	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263915	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263916	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	11263917	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1130317	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	118107-3	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008402	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12008405	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12021502	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1205034-01	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	1209003-01	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	12121801	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1213M-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182402	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182403	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182404	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182405	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	12182408	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12183403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330102	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330103	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330104	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330105	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330106	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330107	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330108	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330110	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330111-3507411061	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330112	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330113	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330114	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	12330116	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155302	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155303	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155304	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155306	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155307	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	13155308	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	131553080	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291701	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291704	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291705	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291706	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291707	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291708	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291709	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	13291711	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1391706	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	1403903	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043901	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043902	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043903	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043904	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043905	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043906	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043907	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	14043908	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1406211718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144802	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144803	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144804	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144805	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144806	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	14144807	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430102	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1430140	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301401	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301402	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301403	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301404	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301405	24
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301406	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301407	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	14301408	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	14I16-B01-300292	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1501035	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1505008-01	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061006	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15061207	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067003	12
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067004	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067005	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067006	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067010	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067011	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	15067013	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	1508029-01	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	15216204	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356901	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356902	20

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356903	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	15356904	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	1536902	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24_B01-316480	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	1600406	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160044003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004402	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004403	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004404	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004405	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004406	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004407	23
Caelo	Hydrocortisonacetat	16004408	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	160044402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1604052-01	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	1605410	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	160629HA	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095404	33
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095405	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095406	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095407	36
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095408	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	16095410	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	1623708	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238704	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238705	3
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238706	33
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238707	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238708	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238709	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238710	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238712	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238713	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238713-20170818Ma2	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16238714	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	1623888704	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	163163055402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	166004407	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321459	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17011402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17053185	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	170602101	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1706021-01	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	170804HA/1604052-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	170856206	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086202	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	170862024	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086203	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086204	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086205	23
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086205-20170818Ma3	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086206	11
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086207	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086209	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086211	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086212	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	17086221	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	171106HA/17086204	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17142802	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1721905	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219702	21
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219703	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219704	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219705	62
Caelo	Hydrocortisonacetat	172197050	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	172197055662	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219706	30
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219707	49
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219708	43
Caelo	Hydrocortisonacetat	172197085556	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219709	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219710	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219713	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	17219714	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358402	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358403	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	17358404	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-348983	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18011304	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	180219HA/17219707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1805010-01	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	181115181	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18121710	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142802	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142803	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142804	38
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142805	42
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142805-H20181115Ma	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142806	40
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142807	26
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142808	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142809	19
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142810	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142811	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142812	23
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142814	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142815	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	18142904	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	181442805	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1827006	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1827015	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278003	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278004	37
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278005	55
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278006	29
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278007	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278008	19
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278010	36
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278011	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278014	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278015	33
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278016	24
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278017	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278018	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278019	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278020	21

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278021	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	18278021ma	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1828007	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1828014	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	187278005	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-357240	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	190372703	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	190910209	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1913807	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	191383001	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	191383004	15
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138301	20
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138302	17
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138304	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138305	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138306	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138307	36
Caelo	Hydrocortisonacetat	19138308	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	1918304	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	1938305	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	19j10-f04-366276	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	19J10-F04-366276	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	200000978007	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2000078008	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000977002	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000978004	23
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000978005	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000978006	22
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000978007	18
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000978008	14
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000978009	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	20000978010	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	2000097808	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	200009978005	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20001708003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004117001	32
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004117004	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004117005	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004117006	5
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004117007	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2000417001	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004278002	13
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004278003	16
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004278004	25
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004278005	10
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004278006	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004278008	8
Caelo	Hydrocortisonacetat	20004278009	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	2000427806	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2000977002	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2004029-01	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	2004117001	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2004117007	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	2004278005	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2004278008	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	200660707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	20160727Ma2	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2021803	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2061401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415001	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415002	7
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415004	9
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415005	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415006	6
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415008	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415009	4
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415010	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	21002415011	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	21003553005	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	25(1805010-01)	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	25101201	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2612M01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091307	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	27091403	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	2734	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	28071508	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	301115	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110491	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3110516	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	3434	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	418M-01718	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	6071801	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	6101707	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	7051303	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	7082003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	978004	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	Caelo	2
Caelo	Hydrocortisonacetat	Caelo/20004117005	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	NCEHAC161003	1
Caelo	Hydrocortisonacetat	test	1
Caeol/Noweda	Hydrocortisonacetat	19138307	1
Caeol/Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caeol/Phönix	Hydrocortisonacetat	17219708	1
Caeolo/Noweda	Hydrocortisonacetat	13155303	1
Caeolo/Spangro	Hydrocortisonacetat	20000978004	1
Caesar & Lorenz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278016	1
Caesar & Lorenz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138305	1
Caesar & Lorenz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978007	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Hydrocortisonacetat	14144806	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Hydrocortisonacetat	18278014	1
Caesar & Loretz GmbH/ AEP	Hydrocortisonacetat	19138305	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Hydrocortisonacetat	20000978010	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Hydrocortisonacetat	20004117006	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Hydrocortisonacetat	20004278004	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Hydrocortisonacetat	18278004	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Hydrocortisonacetat	20004117001	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Hydrocortisonacetat	18278014	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Hydrocortisonacetat	20004278003	1
Caesar & Loretz GmbH/all	Hydrocortisonacetat	20000978005	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Hydrocortisonacetat	191383001	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Hydrocortisonacetat	19138307	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Hydrocortisonacetat	19138304	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Hydrocortisonacetat	20004117001	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hydrocortisonacetat	20004278004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrocortisonacetat	20000978006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrocortisonacetat	20004117001	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Hydrocortisonacetat	20004117001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrocortisonacetat	20004117007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrocortisonacetat	20004278004	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydrocortisonacetat	21002415001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Hydrocortisonacetat	20000977002	2
Caesar & Loretz GmbH/GEJE	Hydrocortisonacetat	19138302	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortisonacetat	18278014	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortisonacetat	18278021	1
Caesar & Loretz GmbH/je...	Hydrocortisonacetat	20000977002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortisonacetat	20000978006	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hydrocortisonacetat	21002415006	1
Caesar & Loretz GmbH/K	Hydrocortisonacetat	18278015	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydrocortisonacetat	18278016	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydrocortisonacetat	191383001	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Hydrocortisonacetat	18278017	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Hydrocortisonacetat	21002415001	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortisonacetat	191383001	1
Caesar & Loretz GmbH/ph...	Hydrocortisonacetat	20004117005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortisonacetat	18142806	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortisonacetat	18278005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortisonacetat	19138304	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortisonacetat	20000978006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydrocortisonacetat	20004278004	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hydrocortisonacetat	19138305	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hydrocortisonacetat	19138307	3
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hydrocortisonacetat	20000978005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hydrocortisonacetat	20000978007	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat		1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	15067004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16004408	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095405	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	16095406	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	17219708	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18142804	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18142815	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	182778014	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278003	10
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278004	8
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278005	10
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278006	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278007	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278008	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278010	10
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278014	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278015	10
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278016	9
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278018	8
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278019	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278020	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278021	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	191383001	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	191383004	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138301	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138302	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138303	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138304	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138305	4
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138307	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19138308	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	19A24	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978004	4
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978005	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978006	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978007	7
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978008	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978009	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20000978010	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004117001	11
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004117004	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004117006	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004278002	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004278003	12
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004278004	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004278006	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004278008	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	20004278009	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	21002415001	4
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	21002415002	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	21002415004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	21002415006	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	21002415011	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Hydrocortisonacetat	20000978004	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrocortisonacetat	18278005	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrocortisonacetat	19138307	1
Caesar & Loretz Hilden	Hydrocortisonacetat	20004278005	1
Caesar & Loretz/AHD	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Caesar & Loretz/Geileni...	Hydrocortisonacetat	20000978008	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Hydrocortisonacetat	20004278004	2
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	16095404	1
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	17086203	1
Caesar & Loretz	Hydrocortisonacetat	18142815	2
Caesar u Loretz	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Caesar und Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	18278020	1
Caesar&Loretz GmbH,Phön...	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Caesar&Loretz GmbH/AHD	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Hydrocortisonacetat	14301405	2
Caesar&Loretz GmbH	Hydrocortisonacetat	21002415002	1
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Caesar&loretz,Phoenix	Hydrocortisonacetat	12330103	1
caesar&loretz,PHönix,1....	Hydrocortisonacetat	15067003	1
Caesar&LoretzGmbH, Phoe...	Hydrocortisonacetat	18278006	1
Caesar/Gehe	Hydrocortisonacetat	20000978005	1
caesar	Hydrocortisonacetat	14301402	1
Caolo	Hydrocortisonacetat	17219707	2
Cealo / Noweda	Hydrocortisonacetat	13291707	1
Cealo/ Anzag	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Cealo/ Anzag	Hydrocortisonacetat	17219702	1
Cealo/ Noweda	Hydrocortisonacetat	20000978008	1
Cealo/Gehe	Hydrocortisonacetat	16095410	2
Cealo/Noweda	Hydrocortisonacetat	18278016	2
Cealo	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
Eplus	Hydrocortisonacetat	17219708	1
Eurho/ Noweda	Hydrocortisonacetat	1703021-01	1
EuRho/ NOWEDA	Hydrocortisonacetat	1805010-01	2
EuRho/ VDL	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
EuRho/AHD	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
EuRho/Alliance Healt	Hydrocortisonacetat	1907011-01	1
EuRho/Gehe	Hydrocortisonacetat	1805010-01	2
EuRho/Kehr	Hydrocortisonacetat	1907011-02	1
EuRho/Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Phönix	Hydrocortisonacetat	2004029-01	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
Eurho	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	17086212	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	1805010-01	7
EuRho	Hydrocortisonacetat	1907011-01	1
EuRho	Hydrocortisonacetat	2004029-01	1
Euro OT/Anzag	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat		1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1107004-03	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-01	11
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1112031-02	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120503401	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1205034-01	24
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	12090003-01	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	120900301	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1209003-01	20
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-01	13
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-02	6
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1404017-03	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900501	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-01	15
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	140900502	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1409005-02	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	14301406	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1500829-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150103501	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1501035-01	14
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1502000801	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150500801	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1505008-01	54
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508023-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	150802901	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-01	36
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-02	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1508029-03	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	15356903	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	16004406	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	160405201	5
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1604052-01	77
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	16238707	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170602-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021-0	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170602101	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1706021-01	84
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17066021-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	170830HA/1706021-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17086203	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17086204	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	17219709	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	180501001	7
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010-01	113
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18050101	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1805010-1	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	180510-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18142805	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18142808	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18142811	3
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	18278014	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907001-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	190701101	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011-01	21
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907011-02	11
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	1907077-02	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	19138307	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	2004029-01	4
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	2604052-01	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	508029-01	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	911I-01718	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	EuroOTC	2
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	HCAZ11004K	1
Euro OTC	Hydrocortisonacetat	L68934	1
Euro/ Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
Euro/Gehe	Hydrocortisonacetat	1404017-01	1
Euro/Noweda	Hydrocortisonacetat	1805010-01	2
Euro/Phönix	Hydrocortisonacetat	1805010	1
Euroo/Noweda	Hydrocortisonacetat	2004029-01	1
Europh-Gehe	Hydrocortisonacetat	1508029-01	1
EuRro/Anzag	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Fagro/Gehe	Hydrocortisonacetat	15A07-B03_306545	1
Fagro/Noweda	Hydrocortisonacetat	18142804	1
Fagron	Hydrocortisonacetat		1
Fagron	Hydrocortisonacetat	11/01-N05	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1112031	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	12K15-N04	6
Fagron	Hydrocortisonacetat	13/31-B07-290061	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13155311	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13A03-N04	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	13B25-N04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-N02	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	13E31-No2	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13F25-B05-300290	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31B07290061	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290061	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	13J31-B07-290062	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043905	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14043906	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14301402	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14301408	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	14A13-B04-294158	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	14I16-B01-300292	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	15067006	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307133	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A03-B09-307300	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A07-B03-306545	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15A30-B09-307133	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15h24-b01-314236	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-314236	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15H24-B01-316480	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12-316481	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-b12-317771	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	15J28-B12-317771	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16004402	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	160405201	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16238707	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16B03-B04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	16B03-B04-320156	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321458	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	16C15-B04-321459	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-325093	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18B04327324	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-327324	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16h18-b04-327325	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16H18-B04-327325	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B05-330083	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	16J28-B51-333889	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	17086211	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-333961	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-333962	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	17C10-B01-335774	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-338750	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-341304	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17g03-b06-341305	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-341305	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-341843	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	17G03-B06-345375	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	17GO3-B06-345375	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19B04345374	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-345374	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-348983	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-350448	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	18142806	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18278005	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-352228	8
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-355044	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	4
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-357240	7
Fagron	Hydrocortisonacetat	18H07-BO3-357240	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19090001	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19A24B05	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19A24-B05	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	19A24-B05359124	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19A24-B05-359124	7
Fagron	Hydrocortisonacetat	19A24-B05-361623	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydrocortisonacetat	19A24-B05-361624	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	19A24-B05-361623	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J00	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J10-f04	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J10-F04	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J10-F04-36627	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J10-F04366275	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J10-F04-366275	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J10-F04-366276	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19J10-F04-366277	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	19j10-f04-366278	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	19M0-F04-366277	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20804-F07-370096	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20B04-F07-370094	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20B04-F07-370096	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20F19-F01-371737	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20F19F01371738	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20F19-F01-371740	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20J13-F10	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	20J13-F10-375214	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	20J13-F10-375217	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	21d22-f01-378700	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	2OF19-F01-371737	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	345873/P-19091821	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	3613A-01718	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	7C10-B01-333961	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	8563642	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	B05-3591203	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	F04-3662707	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	HC0024	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	M39171	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC130201	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC151101	1
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC170201	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC170507	3
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC181105	2
Fagron	Hydrocortisonacetat	NCEHAC1900901	1
Fargon	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-345373	1
Fargon	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-356259	1
Fargon	Hydrocortisonacetat	19A24-B05-361622	1
Fargon	Hydrocortisonacetat	F04-3662705	1
Faron/Noweda	Hydrocortisonacetat	19A24_B05_361622	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	1605410	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	16095404	2
Fiebig	Hydrocortisonacetat	17219702	2
Fiebig	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	18142803	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	18278006	1
Fiebig	Hydrocortisonacetat	18278010	1
Finteler Apotheke	Hydrocortisonacetat	1604052-01	2
Gatt-Koller	Hydrocortisonacetat	1734/05154415	1
Gatt-Koller	Hydrocortisonacetat	1802876	1
GEHE 03.07.2014	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Gehe amax	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Gehe amax	Hydrocortisonacetat	18142807	2
Gehe amax	Hydrocortisonacetat	18278008	2
Gehe amax	Hydrocortisonacetat	18278019	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	14043905	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Hydrocortisonacetat	14144805	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	15356902	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	16004408	2
GEHE	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	16238710	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238712	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	16238713	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
GEHE	Hydrocortisonacetat	17219703	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	17219704	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	17219705	3
gehe	Hydrocortisonacetat	17219707	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	17219707	2
Gehe	Hydrocortisonacetat	1805010-01	4
Gehe	Hydrocortisonacetat	18142804	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	18142812	2
Gehe	Hydrocortisonacetat	18278004	2
Gehe	Hydrocortisonacetat	18278010	1
gehe	Hydrocortisonacetat	18278014	1
GEHE	Hydrocortisonacetat	18278020	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	19138305	2
Gehe	Hydrocortisonacetat	19138307	4
Gehe	Hydrocortisonacetat	200004117001	1
Gehe	Hydrocortisonacetat	20000978006	1
Hedinger/Gehe	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Hedinger/Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Henan Lihua Pharmaceuti...	Hydrocortisonacetat	20000978008	1
Henan/Noweda	Hydrocortisonacetat	K06M20190611	1
Henan/Noweda	Hydrocortisonacetat	KD6M20190612	1
Henan/Phoenix	Hydrocortisonacetat	KO6M20190612	2
Henen / Gehe	Hydrocortisonacetat	20000978004	1
Hepart	Hydrocortisonacetat	14144804	1
Ichthyol GmbH/Noweda	Hydrocortisonacetat	17086205	1
Kehr	Hydrocortisonacetat	1706021-01	2
Kehr	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-347866	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	1/06021-01	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	14301401	1
Klenk	Hydrocortisonacetat	18142803	1
L10	Hydrocortisonacetat	1706021-01	5
L12	Hydrocortisonacetat	1604052-01	3
Lihua/phönix	Hydrocortisonacetat	KO6A20140801M	1
Midas	Hydrocortisonacetat	17219707	1
Nachprüfung	Hydrocortisonacetat		1
Nachprüfung	Hydrocortisonacetat	2082019-4	1
Noweda 17.07.2015	Hydrocortisonacetat	14301403	1
Noweda am 10.10.2017	Hydrocortisonacetat	1706021	1
Noweda/ Pharmacia & Upj...	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Noweda/Euro	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	13G09-N08	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	16095410	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	17219707	4
Noweda	Hydrocortisonacetat	18142804	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	18142805	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Hydrocortisonacetat	18142806	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	18142807	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	18142808	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	18278004	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	18278010	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	18278014	2
Noweda	Hydrocortisonacetat	18278015	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	19138303	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	20000978005	1
Noweda	Hydrocortisonacetat	20004117005	2
ph euro	Hydrocortisonacetat	1907011-01	1
ph euro	Hydrocortisonacetat	1907011-02	1
Pharmacia&Upjohn Comp. ...	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Phoenix 14.01.2015 EK: ...	Hydrocortisonacetat	14043902	1
Phoenix 24.01.2019	Hydrocortisonacetat	18278004	1
Phoenix Goettin	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1209003-01	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12182402	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	12330107	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1568/05131813	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15A30-B09	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	15J28-B12	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	16004403	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	18142802	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	18278015	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	18278016	2
Phoenix	Hydrocortisonacetat	18H07-B03-352227	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	1907011-03	2
Phoenix	Hydrocortisonacetat	19138304	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	20000978004	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	20004117001	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	20004278004	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	20004278008	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	200303103	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	2004029-01	2
Phoenix	Hydrocortisonacetat	200421105	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	3068	1
Phoenix	Hydrocortisonacetat	3209	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	12330108	1
Phönix Gotha	Hydrocortisonacetat	17219706	1
Phönix, Caesar&Loretz G...	Hydrocortisonacetat	191383001	1
Phönix/Lihua	Hydrocortisonacetat	1409005-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1112031-02	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1205034-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12182405	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12A13-N02	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	12K15-No4	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	14144804	2
phönix	Hydrocortisonacetat	15356901	2
phönix	Hydrocortisonacetat	16238708	1
phönix	Hydrocortisonacetat	16238712	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
PHÖNIX	Hydrocortisonacetat	17086211	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	1805010-01	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	18142815	2
Phönix	Hydrocortisonacetat	18278006	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	18278010	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Hydrocortisonacetat	18278014	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	19138302	3
PHÖNIX	Hydrocortisonacetat	19138305	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	20004278003	1
PHÖNIX	Hydrocortisonacetat	20004278003	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	2004029-01	4
PHÖNIX	Hydrocortisonacetat	21002415001	2
Phönix	Hydrocortisonacetat	21002415004	1
Phönix	Hydrocortisonacetat	AKD8	1
Röntgen	Hydrocortisonacetat	16095410	1
Röntgen	Hydrocortisonacetat	17219705	1
Röntgen	Hydrocortisonacetat	18278010	1
Röntgen	Hydrocortisonacetat	19138307	1
Röntgen	Hydrocortisonacetat	20000977002	1
Röntgen	Hydrocortisonacetat	21002415010	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1107004-03	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	11263913	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12182404	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	12330103	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13155302	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	13291704	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	14043903	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1409005-01	3
sanacorp	Hydrocortisonacetat	14301406	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1501035-01	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16095407	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238706	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238708	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	16238710	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	1706021-01	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	17219704	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	17219708	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	18142805	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	18278006	1
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	18278008	2
Sanacorp	Hydrocortisonacetat	185010-01	1
SanacorpWE:13.02.2017 ...	Hydrocortisonacetat	1604052-01	1
Tianjin Jinjin Pharmace...	Hydrocortisonacetat	19138304	1
Tianjin Jinjin Pharmace...	Hydrocortisonacetat	18278019	1
Tianjin Jinjin/Gehe	Hydrocortisonacetat	17L19-B04-345373	1
Tianjin/Noweda	Hydrocortisonacetat	HD0027	1
Tianjin/Noweda	Hydrocortisonacetat	HD0039	2
Wepa/Noweda	Hydrocortisonacetat	20004117001	1
xxx	Hydrocortisonacetat		1

- 178 608 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 134 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydrocortisonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle

schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	429	0	133 272
Typ B	0	686	0	145 988
Typ C	0	4086	34	178 608

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydrocortisonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6014 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1254 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,1748 % (> 99,1019 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21295	21889	6,81	181,45
21462	21889	6,05	181,24
21889	21889	0,00	184,10
22241	21889	4,84	182,24
22564	22564	0,00	186,34
24392	24392	0,00	182,47
24590	21889	8,24	185,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000** mPa · s**)**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20791-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s); Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s); Hydroxyethylcellulosum; Hydroxyethylcellulosum 250 M; Hydroxyethylcellulosum G 300; Hydroxyethylcellulosum H 300; Hydroxyethylcellulosum HX; Natrosol® 250 G Pharm; Natrosol® 250 HX; Natrosol® 250 M; Tylose® H 300

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s)	19	15	450

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hypromellose 4000	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylcellulose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	95,76	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxyethylcell…	181131	24239	40	20180612*
Caelo	Hydroxyethylcell…	191675	24718	40	20190716*
Caelo	Hydroxyethylcell…	22000131	26006	40	20220216*
Caelo	Hydroxyethylcell…	12249204	20791	40	20120830
Caelo	Hydroxyethylcell…	13378506	21365	40	1507205
Caelo	Hydroxyethylcell…	161006	22459	60	20160426*
Caelo	Hydroxyethylcell…	16278705	23710	40	20161014
Caelo	Hydroxyethylcell…	16278705	23759	40	20161014
Euro OTC	Hydroxyethylcell…	1110024-04	20792	40	20120110
Euro OTC	Hydroxyethylcell…	1804003	24060	40	20180413*
Euro OTC	Hydroxyethylcell…	1911004	24926	40	20191122*
Euro OTC	Hydroxyethylcell…	2101017	25531	40	20210121*
Fagron	Hydroxyethylcell…	13H22-N11	20908	40	20130826
Fagron	Hydroxyethylcell…	16E09-B05-327042	23102	40	20160530
Caelo	Hydroxyethylcell…	171151	23349	40	20170523*
Caelo	Hydroxyethylcell…	190769	24502	40	20190425*
Fagron	Hydroxyethylcell…	20H03-B06-197061	25726	50	20200904
Caelo	Hydroxyethylcell…	03936475	20862	20	20121001
Caelo	Hydroxyethylcell…	14352504	21792	60	AR-15-FG-009318-01
Caelo	Hydroxyethylcell…	16252008	23708	40	20160907

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 830 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 19 verschiedenen Chargen.

- 132 871 Spektren aus insgesamt 2450 Chargen von 454 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem †

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 640 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)*.
- 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	Hydroxyethylcellulose (10.00…	20000136	25232	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	173196	23850	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	190767	24522	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602	25219	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21001636	25806	50
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	22000306	26017	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030	22698	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039	22870	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012	23904	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1907013	24800	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	2008018	25348	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (5000 …	17115103	23863	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (5000 …	20004006004	25984	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16012909	22809	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252003	23584	40
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.00…	22000131	26006SI[†]	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	22000306	26017SI	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (5000 …	20004006004	25984SI	10

- 146 034 Spektren aus insgesamt 2905 Chargen von 776 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2293 Spektren von 785 *Apo-Ident*-Kunden aus 427 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 409 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-01	1
/Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602014	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153511	1
AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15B04-B03-312859	1
Ahsland/Noweda	Hydroxyethylcellulose (5000 …	P1515	1
Alliance Health 27.12.2…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-02	1
Alliance Healthcare/Hed…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-02	1
Alliance Healthcare	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16L07-B04-331846	1
Alliance Healthcare	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1911004-01	1
alliance	Hydroxyethylcellulose (10.00…	21B18_B08_212448	1
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	3
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249204	1
Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-02	1
apo ident	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-02	1
apo-ident.	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-02	1
apo-ident	Hydroxyethylcellulose (300 m…	N1535	1
Ashland Ind./Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	2
Ashland Ind/Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140017-01	1
ashland industrie	Hydroxyethylcellulose (300 m…	P1515	1
Ashland Industrie	Hydroxyethylcellulose (300 m…	P515	1
Ashland Industries/ AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1911004-01	1
Ashland Industries/ All…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Ashland Industries/ Phö…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	2008018-01	1
Ashland Industries/Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m…	L1891	1
Ashland Industries	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Ashland Industries	Hydroxyethylcellulose (300 m…	N1535	1
Ashland/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	T1389	2
Ashland/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Ashland	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130400801	1
asland industries	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095911	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-02	1
Bombastus	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	10019402	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	10019406	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	10019408	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11121707	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1113E-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11186201	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11186221	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11266305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	11266316	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	11304620	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12011903	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12031803	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12091819	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156902	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156907	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156908	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	122492014	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249202	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249204	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249205	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12249216	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	12274702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	12274710	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12274720	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369704	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369711	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369713	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369717	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12369718	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12548	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-02	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13041502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130902001	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1315306	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153501	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153505	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153506	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13153511	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	13182702	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	13182714	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1337807	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1337808	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	133785	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378502	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378506	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378507	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378508	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378510	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378515	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378516	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378518	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378524	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140317	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140601701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-01	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140601702	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-02	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095905	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14095911	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	14256002	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14352508	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	14352510	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-02	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-1	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086403	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086405	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086407	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086408	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086503	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086504	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086505	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086506	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	15086507	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	15199501	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	15199510	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16012901	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16012909	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	160603001	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-01	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-02	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-03	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16091711	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	161003901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-01	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100390108639291	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	161003902	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-02	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100603	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100604	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100605	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100606	17
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100607	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100610	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100612	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100613	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100615	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100617	13
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100620	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100622	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100625	17
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16100626	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252003	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252006	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16252008	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278702	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278704	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278705	18
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278706	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278708	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278714	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278715	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278718	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278719	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16H05325803	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16L07-B04-331244	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16L07-B04-331244	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17060083/7	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	17101801	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	171101201	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	17184501	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	17184503	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	173119613	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319602	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319603	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319606	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1731960608	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319606P-181227-3	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319606P-190226-10	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319607	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319608	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319609	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319613	16
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319613P-190506-4	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319614	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319615	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319616	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319620	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319621	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319622	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319625	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319626	7
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319628	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17G05-B04-341204	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17J05-B03	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17J05-B03-342018	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17Jo5-B03-343927	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18022401	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18022401P-180831-3	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18022403	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022502	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022503	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022505	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	18022507	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1804003-01	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18113101	14
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18113107	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18113110	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	181131107	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05-350300	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05-352498	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	18C05-B05-354803	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19011302	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	19034901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19041708	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19051406	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1907013-01	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076703	11
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076704	16
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076705	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076706P-200206-3	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076707	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076708	36
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076708P-190926-3	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076710	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19081705	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1911004-01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	191475004	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	191675000	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	191675001	6
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	191675004	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19167502	10
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	19167504	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1926002016	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192601007	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602004	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602007	15
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602007P-200507-6	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602009	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602009/19076710	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602010	9
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602011	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602013	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602014	20
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602014P-200720-2	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602015	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602016	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.00…	200000136003	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20000136003	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20001241004	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20001241006	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20001241007	4
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20001241009	8
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.00…	2000136003	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.00…	20003464002	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.00…	20003464004	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20004143001	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20004143004	5
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	20031305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	2004143001	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (10.00…	21000077003	2
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21001636002	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21001636009	3
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21011502	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21071802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21111812	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	213I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	213M-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21B23B99	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	220914PML02	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	23011901	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	23041804	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	23061809	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	25071301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	26071301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	27101701	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	28111804	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	28111805	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	290114PML01	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	3092001	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	31031402	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	4091713	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	4512I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	5012I-03301	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	5121706	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	700243-B04-331244	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	8051305	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	8639291	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	9041802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (9000 …	9061802	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	AKD10	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	Caelo	1
Caelo	Hydroxyethylcellulose (300 m…	N1535	1
Caeolo/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319603	1
Caesa / Alliance Health…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602014	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602004	1
Caesar & Loretz GmbH D-…	Hydroxyethylcellulose (9000 …	12274702	1
Caesar & Loretz GmbH, G…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319613	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319626	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m…	21001636009	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19076704	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602010	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydroxyethylcellulose (10.00…	191675004	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydroxyethylcellulose (9000 …	19167502	2
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602015	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076705	1
Caesar & Loretz GmbH/P	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602014	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydroxyethylcellulose (10.00...	21000077003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241009	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278708	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319607	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319613	9
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319614	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319621	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319625	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319626	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319628	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18113101	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18113110	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076704	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076705	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076708	5
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19167502	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602004	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602007	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602010	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602011	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602013	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602014	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602015	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (10.00...	20000136003	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241003	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241007	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241009	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (10.00...	20003464002	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (10.00...	20003464006	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20004143001	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20004143004	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (10.00...	21000077003	3
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	21001636009	1
Caesar & Loretz	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319603	1
Caesar & Loretz	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022502	1
Caesar/Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	1
Carlo/phönix/6,85	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	3
Castor/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-01	1
Cealo/ Anzag	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076703	1
Cealo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	2
Defektur	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Ebert & Jacobi 02.08.2016	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
EuRho / Alliance	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2008018-01	1
EuRho / Jenne	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1911004-01	1
EuRho / Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1911004-01	1
EuRho AHC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	1
EuRho Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603001	1
EuRho Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	5
EuRho/ Noweda 5/19	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
EuRho/ Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	1
EuRho/ Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1911004-01	1
EuRho/AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
EuRho/AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	184003-01	1
EuRho/AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1911004-01	1
EuRho/GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
EuRho/Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	1
EuRho/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1907013-01	2
EuRho/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1911004-01	2
EuRho/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1911004-02	1
EuRho/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	2008018-01	2
EuRho/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	2
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-01	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1610039-03	1
Eurho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	2008018-01	1
EuRho	Hydroxyethylcellulose (300 m…	3081202	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1007018-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	110505401	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1105054-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1108026-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1108027-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-01	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-02	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	17
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04	17
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-04-336431909	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	111024-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	11110024-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12175708	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13040008-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130400801	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-01	24
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130400802	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1304008-02	20
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13072015A	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130902001	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	19
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-02	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	130902003	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-03	11
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13099020-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-01	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140601702	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-02	37
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	140601703	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406017-03	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1406212528	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	146017-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1496017-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1500418-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	150401801	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-01	22
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-02	28
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504018-03	25
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1504019-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	154018-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	160039-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 …	16012909	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	160603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	160603001	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-01	42
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	160603002	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-02	31

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	5
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16060302-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603042	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610036-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161003901	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	64
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161003902	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	14
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	161003903	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-03	13
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1613M-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16603001	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17042014A	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	171101201	8
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	132
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319626	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	180201HC/1610039-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	180400-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	1804003_01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	180400301	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	40
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-02	21
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-03	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-1	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	181102185	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	190701301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1907013-01	10
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1907013-1	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1909020-02	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	191100401	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1911004-01	51
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1911004-02	6
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241003	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	200101801	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2001035-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2008018-01	32
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	210101701	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2101017-01	11
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2101017-02	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2717M-03777	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3081603	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	314Q3301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3518A-03777	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	40(1711012-01)	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	41(1907013-01)	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	711012-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	80616-3	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	914E-03301	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	B08-1973901	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	K1371	2
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	N1535	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	P0745	4
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	P1515	3
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	S0298	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (300 m...	SO2981911004-01	1
Euro OTC	Hydroxyethylcellulose (10.00...	T1391	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro/Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	4
Euroo/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1304008-01	1
Europharm/Otto	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-03	1
Europharm/Otto	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	2
Eurp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	130400801	2
Fagreo / Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	700243-001	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...		2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	11I02-N12	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12A09-N06	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12C27-N01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12H02-N06	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	130902002	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13D26-N11	5
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	13d26-n16	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13H22-N11	8
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03-289115	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14/04-B05-300231	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1404-B05-300231	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	14352504	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04B02293555	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14D04-B02-293558	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14f04-b06-295130	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04B06295130	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295130	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-297846	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-300224	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-300231	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14i04-b05-309049	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14I04-B05-309049	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14Io4-B05	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086403	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086407	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15b04-b03	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-312859	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15B04-B03-315495	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15E07-B05-316511	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15E07-B05-316512	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15H28-B10	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15H28B10319028	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15H28-B10-319028	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-321320	7
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16E09-B05-327042	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05-B05	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05B05325803	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16H05-B05-325803	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16l07-b04-331244	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331244	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16L07-B04-331846	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04-341204	16
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04-341205	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17I05-B03-343927	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03_342018	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17j05B03342018	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-342018	4
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17j05-b03-343927	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-343927	5
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-347890	12
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-350300	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-352498	7
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-354803	8
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19C04B08191454	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19C04-B08-191454	15
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19C04-B08-197391	10
Fagron	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	20H03-B05	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20H03-B05197392	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20H03-B05-197392	14
Fagron	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	21B18-B08-212448	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	21B18-B08-212448	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	21B23-B99-204169	3
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2OH03-B05-197392	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2OH03-B-05-197392	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	J0696	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	K1373	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	P0745	1
Fagron	Hydroxyethylcellulose (300 m...	P1515	2
Fagron	Hydroxyethylcellulose (5000 ...	R1304	1
Fargon /Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19C04-B08-191454	1
fargon GmbH	Hydroxyethylcellulose (300 m...	18C05-B05-352498	1
Fargon/AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	1
Fiebig	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	1
Fiebig	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-03	1
Fiebig	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Fiebig	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Fragron/Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19C04B08191454	1
Gatt-Koller	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1802575	1
Gehe 24.06.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153505	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	111002404	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12156908	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369718	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13A18-N01	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-01	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-02	2
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1504018-03	1
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	2
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100617	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
GEHE	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319608	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022502	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022505	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-02	2
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1911004-01	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241006	2
Gehe	Hydroxyethylcellulose (10.00...	20003464002	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (10.00...	20003464004	2
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	8113110	1
Gehe	Hydroxyethylcellulose (300 m...	N1535	2
Geibo	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-03	1
gepepharm/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	160603002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gutenberg-Apotheke	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	11048105	1
Hänseler	Hydroxyethylcellulose (5000 ...		1
hedinger	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030	1
Henry Lamotte/ Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Hepart	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-01	1
Holdermann	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1110024-04	1
Jenne/Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602014	1
Jenne	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	15199501	1
Jenne	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076703	1
Kehr/ Ashland Industries	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	2
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16278718	1
Kehr	Hydroxyethylcellulose (300 m...	211112PML01	1
L10	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-01	1
L12	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100626	1
L12	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022505	1
L30	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-03	1
L30	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	17184503	1
Nachprüfung 2797	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12249202	1
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	123456	1
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13d26-n16	1
Nachprüfung	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15086405	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1108027-01	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-03	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153501	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13153511	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13378507	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17J05-B03-347890	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	19076703	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	192602010	1
Noweda	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241007	1
Ph.Eur/AHD	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	2
Phoenix 10.07.2014	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Phoenix 19.09.19 4,79EUR	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1804003-01	2
phoenix 23.11.18	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1711012-01	1
Phoenix 24.01.2017 4,67EUR	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
Phoenix Goettin	Hydroxyethylcellulose (300 m...	14F04-B06-295130	1
Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17319613	1
Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	2000124003	1
Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20001241003	1
Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	20004143003	3
Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3115	1
Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	3236	1
Phönix WE:08.06.2015 ...	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	2
Phönix Gotha	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022502	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369704	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	12369711	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	1304008-02	1
Phonix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1309020-01	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	13L04-B03-289115	2
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1406017-02	1
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	15e07b05316511	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1606030-02	1
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	1610039-02	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	16100606	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17110120	1
phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	17G05-B04-341204	1
PHÖNIX	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18022505	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (9000 ...	18113107	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m...	191100401	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1911004-01	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (5000 …	191675001	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (9000 …	19167502	1
Phönix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	T1391	1
Rezepturlager - Verläng…	Hydroxyethylcellulose (9000 …	54/16	1
s.Prüfprotokoll	Hydroxyethylcellulose (300 m…		2
Sanacorp/Ichthyol	Hydroxyethylcellulose (300 m…		1
Sanacorp/Phoenix	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1309020-01	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1110024-03	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12156901	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	12H02-N06	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13378506	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1606030-03	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	16278705	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	1711012-01	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	192602010	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (300 m…	19C04-B08191454	1
Sanacorp	Hydroxyethylcellulose (9000 …	20000136003	1
Spangro_17.01.2019	Hydroxyethylcellulose (300 m…	17319603	1
Th. Geyer	Hydroxyethylcellulose (300 m…	13L04-B03	1

- 180 435 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 207 Chargen von 709 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	830	0	132 871
Typ B	0	640	0	145 994
Typ C	0	2292	1	180 435

Die Substanz/Substanzgruppe *Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000* mPa · s*)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2771 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,0625 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,9564 % (> 99,8256 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20791	24060	22,95	183,17
20792	24060	15,73	171,47
20862	22459	11,67	174,85
20908	24060	26,36	166,94
21365	21365	0,00	176,79
21792	21792	0,00	172,96
22459	22459	0,00	159,88
23102	24060	10,15	178,68
23349	23349	0,00	147,48
23708	21792	4,11	173,24
23710	24060	11,20	173,93
23759	24060	16,04	170,03
24060	24060	0,00	176,01
24239	24239	0,00	136,04
24502	24502	0,00	184,94
24718	24718	0,00	173,77
24926	24926	0,00	184,51
25531	25531	0,00	186,37
25726	24718	22,25	175,48
26006	26006	0,00	171,68

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ibuprofen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20205-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ibuprofen; Ibuprofenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ibuprofen	6	2	15

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ketoprofen	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Tretinoin	94,56	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Ibuprofen	11352219	20774	40	20120124
Caelo	Ibuprofen	172271	23641	40	20170831*
Caelo	Ibuprofen	19000539	25190	40	20200316*
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-02	21248	40	1501533
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	23587	40	20141125
Euro OTC	Ibuprofen	2004027	25278	40	20200603*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ibuprofen	13105108	21321	40
Caelo	Ibuprofen	183003	24557	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 32 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ibuprofen		1
Caelo	Ibuprofen	1410025-02	1
Caelo	Ibuprofen	17227101	1
Caelo	Ibuprofen	17227102	1
Caelo	Ibuprofen	17351401	3
Caelo	Ibuprofen	17351403	1
Caelo	Ibuprofen	17351410	1
Caelo	Ibuprofen	183003002	1
Caelo	Ibuprofen	18300303	1
Caelo	Ibuprofen	18300304	2
Caelo	Ibuprofen	21000655001	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Ibuprofen	18300304	1
Euro OTC	Ibuprofen	1211011-01	1
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-01	6
Euro OTC	Ibuprofen	1410025-02	7
Euro OTC	Ibuprofen	2004027-02	1
Euro OTC	Ibuprofen	9061807	1
GEHE	Ibuprofen	15103011	1

- 182 696 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 605 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ibuprofen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	32	0	182 696

Die Substanz/Substanzgruppe *Ibuprofen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20774	21248	14,80	95,43
21248	21248	0,00	96,79
23587	25190	6,33	96,30
23641	23641	0,00	97,30
25190	25190	0,00	94,56
25278	25278	0,00	96,76

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Indometacin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20720-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Indometacin; Indometacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Indometacin	6	3	28

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Diclofenac-Kalium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Diclofenac-Natrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Thalidomid	76,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Indometacin	1012009-02	20720	40	1402050
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	21327	40	20120521
Euro OTC	Indometacin	1512031	22291	60	20160122*
Euro OTC	Indometacin	1612017	22981	40	20170209*
Fagron	Indometacin	18H14-B04-365453	25062	40	20180920
Fagron	Indometacin	21E12-F04-379312	25841	50	20210811

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 431 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Indometacin	1801040	23969	40
Euro OTC	Indometacin	2106012	25762	40
Fagron	Indometacin	17I08-B06-339738	23715	40
Euro OTC	Indometacin	2106012	25762SI	40
Fagron	Indometacin	21E12-F04-379312	25841SI†	50

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

†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.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 124 Spektren von 61 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Indometacin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apo-ident	Indometacin	1801040-01	1
Caelo	Indometacin	1512031-01	1
Caelo	Indometacin	1801040-01	3
Caelo	Indometacin	1801040-02	1
Euro OTC	Indometacin	1202002-02	1
Euro OTC	Indometacin	1205002-01	2
Euro OTC	Indometacin	1205002-02	2
Euro OTC	Indometacin	1512031-01	17
Euro OTC	Indometacin	16110102	1
Euro OTC	Indometacin	1612017-01	9
Euro OTC	Indometacin	1612017-02	9
Euro OTC	Indometacin	1612017-2	1
Euro OTC	Indometacin	180104001	2
Euro OTC	Indometacin	1801040-01	24
Euro OTC	Indometacin	180104002	1
Euro OTC	Indometacin	1801040-02	17
Euro OTC	Indometacin	1801040-03	4
Euro OTC	Indometacin	201606272030	1
Euro OTC	Indometacin	201612162018	2
Euro OTC	Indometacin	2091716	1
Euro OTC	Indometacin	2106012-01	3
Euro OTC	Indometacin	27101709	1
Euro OTC	Indometacin	612017-02	1
Euro/ Euro	Indometacin	1801040-01	1
Euro/Krieger	Indometacin	1801040-02	1
Fagron	Indometacin		1
Fagron	Indometacin	14I08-B06-343286	1
Fagron	Indometacin	14I25-B02-303648	1
Fagron	Indometacin	15L09-B08-315982	1
Fagron	Indometacin	17I08B06	1
Fagron	Indometacin	17I08-B06-339738	2
Fagron	Indometacin	17I08-B06-343286	1
Fagron	Indometacin	18H14-B03-352947	1
Fagron	Indometacin	18H14-B03-359139	1
Fagron	Indometacin	18H14-B04-368823	1
Gehe	Indometacin	1512031-01	1
Krieger/Euro	Indometacin	4932195	1
Noweda	Indometacin	1801040-01	3
Sanacorp	Indometacin	1801040-03	1

- 182 604 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 592 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Indometacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	133 431
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	123	1	182 604

Die Substanz/Substanzgruppe *Indometacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,1935 % (> 96,7742 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20720	20720	0,00	194,51
21327	20720	7,29	195,36
22291	22291	0,00	193,56
22981	22981	0,00	195,18
25062	22291	5,98	196,73
25841	22981	6,81	200,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Iodoform**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20094-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Iodoform; Iodoformium; Jodoformium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Iodoform	6	5	139

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	197,97	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Iodoform	12283206	21297	40	20130709
Caelo	Iodoform	16012302	23192	40	AR-17-FG-012459-01
Caelo	Iodoform	16012302	23407	40	20160211
Caelo	Iodoform	191132	24710	40	20190524*
Caelo	Iodoform	21000186	25647	40	20210316*
Caelo	Iodoform	21000181	25648	40	20210330*
Fagron	Iodoform	12L11-B41	21278	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Iodoform	170860	23652	30
Caelo	Iodoform	180919	24012	40
Caelo	Iodoform	182495	24380	40
Caelo	Iodoform	22000203	26020	40
Caelo	Iodoform	22000204	26021	40
Caelo	Iodoform	22000203	26020SI	10
Caelo	Iodoform	22000204	26021SI	10

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 599 Spektren von 240 *Apo-Ident*-Kunden aus 142 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Iodoform*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 139 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
cae	Iodoform	191132003	1
Caelo	Iodoform	1010316	1
Caelo	Iodoform	10320407	1
Caelo	Iodoform	12070102	2
Caelo	Iodoform	12070105	1
Caelo	Iodoform	12070303	2
Caelo	Iodoform	12070407	1
Caelo	Iodoform	12070501	1
Caelo	Iodoform	12070502	1
Caelo	Iodoform	12070601	4
Caelo	Iodoform	12070602	3
Caelo	Iodoform	12070605	1
Caelo	Iodoform	12070606	2
Caelo	Iodoform	12070608	3
Caelo	Iodoform	12150902	6
Caelo	Iodoform	12150903	1
Caelo	Iodoform	12150905	3
Caelo	Iodoform	12150907	1
Caelo	Iodoform	12150908	4
Caelo	Iodoform	12150910	6
Caelo	Iodoform	12283201	3
Caelo	Iodoform	12283202	5
Caelo	Iodoform	12283206	3
Caelo	Iodoform	12283303	2
Caelo	Iodoform	12283304	1
Caelo	Iodoform	12283307	1
Caelo	Iodoform	14077601	1
Caelo	Iodoform	14077602	1
Caelo	Iodoform	14077603	2
Caelo	Iodoform	14077606	2
Caelo	Iodoform	14077607	1
Caelo	Iodoform	14077702	7
Caelo	Iodoform	14229504	2
Caelo	Iodoform	14229505	1
Caelo	Iodoform	14229507	3
Caelo	Iodoform	14229508	2
Caelo	Iodoform	14230001	6
Caelo	Iodoform	14230002	3
Caelo	Iodoform	14230003	1
Caelo	Iodoform	14230006	5
Caelo	Iodoform	14230007	3
Caelo	Iodoform	14230008	3
Caelo	Iodoform	14230302	2
Caelo	Iodoform	14230304	2
Caelo	Iodoform	14230305	9
Caelo	Iodoform	14230306	5
Caelo	Iodoform	14230308	6
Caelo	Iodoform	1527104	1
Caelo	Iodoform	15276001	3
Caelo	Iodoform	15276002	4
Caelo	Iodoform	15276101	5
Caelo	Iodoform	15276102	5
Caelo	Iodoform	15276103	5
Caelo	Iodoform	15276104	4
Caelo	Iodoform	15276105	8
Caelo	Iodoform	15276107	1
Caelo	Iodoform	15276108	2
Caelo	Iodoform	15276109	3
Caelo	Iodoform	1527611	1
Caelo	Iodoform	15276111	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	15276113	1
Caelo	Iodoform	1576103	1
Caelo	Iodoform	16012201	10
Caelo	Iodoform	16012202	2
Caelo	Iodoform	16012204	6
Caelo	Iodoform	16012205	2
Caelo	Iodoform	16012206	6
Caelo	Iodoform	16012207	6
Caelo	Iodoform	16012210	6
Caelo	Iodoform	16012302	5
Caelo	Iodoform	16012305	6
Caelo	Iodoform	16012306	8
Caelo	Iodoform	16012308	3
Caelo	Iodoform	16012309	5
Caelo	Iodoform	16012311	1
Caelo	Iodoform	17086001	6
Caelo	Iodoform	17086002	4
Caelo	Iodoform	17086003	5
Caelo	Iodoform	17086004	10
Caelo	Iodoform	17086005	10
Caelo	Iodoform	17086006	12
Caelo	Iodoform	17086008	3
Caelo	Iodoform	17086012	3
Caelo	Iodoform	17086066	1
Caelo	Iodoform	18041821	1
Caelo	Iodoform	18091801	1
Caelo	Iodoform	18091802	7
Caelo	Iodoform	18091803	1
Caelo	Iodoform	18091804	4
Caelo	Iodoform	18091805	17
Caelo	Iodoform	18091806	10
Caelo	Iodoform	18091807	2
Caelo	Iodoform	18091902	1
Caelo	Iodoform	18091904	1
Caelo	Iodoform	18091905	13
Caelo	Iodoform	18091906	4
Caelo	Iodoform	18091907	2
Caelo	Iodoform	18091909	3
Caelo	Iodoform	18091911	3
Caelo	Iodoform	18091912	4
Caelo	Iodoform	18091912P-200326-10	1
Caelo	Iodoform	18249501	3
Caelo	Iodoform	18249502	11
Caelo	Iodoform	18249503	5
Caelo	Iodoform	191132001	11
Caelo	Iodoform	191132002	8
Caelo	Iodoform	191132004	15
Caelo	Iodoform	191132005	4
Caelo	Iodoform	19113201	13
Caelo	Iodoform	19113204	2
Caelo	Iodoform	1961132001	1
Caelo	Iodoform	1961132004	1
Caelo	Iodoform	20000241001	8
Caelo	Iodoform	20000241004	3
Caelo	Iodoform	20000241005	1
Caelo	Iodoform	20000241006	10
Caelo	Iodoform	20000241007	1
Caelo	Iodoform	20000241008	8
Caelo	Iodoform	20000241009	1
Caelo	Iodoform	21000181003	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Iodoform	21000181004	3
Caelo	Iodoform	21000186001	2
Caelo	Iodoform	21000186002	3
Caelo	Iodoform	21000186003	1
Caelo	Iodoform	21000186006	1
Caelo	Iodoform	21051305	1
Caelo	Iodoform	23021715	1
Caelo	Iodoform	28011503	1
Caelo	Iodoform	3041407	1
Caelo	Iodoform	320E01726	1
Caelo	Iodoform	46(18091805)	1
Caelo	Iodoform	47(18091905)	1
Caelo	Iodoform	48(18091905)	1
Caelo	Iodoform	49(18091911)	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Iodoform	18091906	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Iodoform	18249502	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Iodoform	12070501	3
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Iodoform	191132001	2
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Iodoform	19113201	1
Caesar & Loretz GmbH/ J...	Iodoform	21000186001	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Iodoform	21000186001	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Iodoform	191132001	4
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Iodoform	191132004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Iodoform	18249502	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Iodoform	191132001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Iodoform	19113203	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Iodoform	19113204	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Iodoform	20000241002	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	12150907	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	18091905	4
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	18091906	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	18091911	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	18091912	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	18249502	8
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	191132001	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	191132004	2
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	191132005	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	19113201	5
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	19113204	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	20000241001	3
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	20000241005	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	20000241008	4
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	21000181003	2
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	21000186002	1
Caesar & Loretz GmbH	Iodoform	21000186006	1
Caesar & Loretz GmbHGehe	Iodoform	18249502	1
Caesar & Loretz Hilden	Iodoform	18091905	2
Caesar u.Loretz	Iodoform	16012209	2
Cesar&Loretz GmbH Noweda	Iodoform	19113201	1
Euro OTC	Iodoform	14229504	2
Fagron	Iodoform	12E30-N01	2
Fagron	Iodoform	12L11-B41	1
Fagron	Iodoform	12L11-B41-290055	1
Fagron	Iodoform	14229508	1
Fagron	Iodoform	14D09-B14-293029	1
Fagron	Iodoform	16012302	1
Fagron	Iodoform	18091803	1
Fiebig	Iodoform	16012206	1
fragon	Iodoform	12283303	1
Gehe	Iodoform	14230008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Iodoform	17086001	1
GEHE	Iodoform	17086002	1
GEHE	Iodoform	17086003	1
Gehe	Iodoform	191132001	1
Henry Lamotte Oils GmbH…	Iodoform	16012309	1
Midas	Iodoform	16012306	1
Nachprüfung von Juni 2018	Iodoform	15276103	1
Noweda	Iodoform	10320402	1
Noweda	Iodoform	12070407	1
Noweda	Iodoform	17086012	1
Noweda	Iodoform	18091805	1
Noweda	Iodoform	18091806	1
Noweda	Iodoform	18091902	1
Noweda	Iodoform	19113201	1
Phoenix	Iodoform	12070601	1
Phoenix	Iodoform	191132001	1
phönix	Iodoform	18249502	2
Sanacorp	Iodoform	17086005	1
Sanacorp	Iodoform	18091805	1

- 182 129 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 480 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Iodoform* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	594	5	182 129

Die Substanz/Substanzgruppe *Iodoform* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,1653 % (> 98,6644 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21278	23192	20,83	232,88
21297	23192	34,58	228,24
23192	23192	0,00	240,84
23407	23192	13,65	238,12
24710	24710	0,00	242,66
25647	25647	0,00	243,05
25648	25648	0,00	241,45

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ipratropiumbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20911-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ipratropiumbromid; Ipratropii bromidum; Ipratropium bromatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ipratropiumbromid	4	3	8

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Atropinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Butylscopolaminiumbromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Homatropinhydrobromid	Validierung mit Typ B-Spektren
Scopolaminhydrobromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tropicamid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Dexamethasonacetat	180,18	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Ipratropiumbromid	`12C15-N01`	`20911`	40	`1403675`

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Ipratropiumbromid	12K01-N08	21272	40	20121025
Fagron	Ipratropiumbromid	18H30-B09-359179	24947	40	20180918
Fagron	Ipratropiumbromid	21E27-B06-213614	25903	40	20210908

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ipratropiumbromid	15C04-B02-321674	22747	40
Fagron	Ipratropiumbromid	16K07-B05-335330	23597	40
Fagron	Ipratropiumbromid	18B19-B05-346997	23992	40
Fagron	Ipratropiumbromid	21E27-B06-213614	25903SI†	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 8 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Ipratropiumbromid	18B19-B05-348556	1
Fagron	Ipratropiumbromid	14B05-B16-294566	1
Fagron	Ipratropiumbromid	15C04-B02-321674	1
Fagron	Ipratropiumbromid	18B19-B05-348556	1
Fagron	Ipratropiumbromid	18H30-B09-359170	1
Fagron	Ipratropiumbromid	21A14-F02377074	1
Fagron	Ipratropiumbromid	21A14-F02-377075	1
Fagron	Ipratropiumbromid	F02-3770705	1
Fargon	Ipratropiumbromid	18B19-B055-356276	1

- 182 719 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 613 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ipratropiumbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	9	0	182 719

Die Substanz/Substanzgruppe *Ipratropiumbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20911	20911	0,00	195,18
21272	20911	7,85	195,70
24947	20911	16,84	199,20
25903	20911	23,78	198,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Isoleucin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21045-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isoleucin; Isoleucinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Isoleucin	6	8	13

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Leucin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Leucin	60,63	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Isoleucin	1604057	22566	40	20160601*
Euro OTC	Isoleucin	1704022	23386	40	20170612*
Euro OTC	Isoleucin	1909025	24931	40	20191015*
Fagron	Isoleucin	13E02-B01-286930	21045	40	1403154
Fagron	Isoleucin	13E02-B01	21332	40	20130621
Fagron	Isoleucin	20B12-B01-197402	25441	40	20200313

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Isoleucin	1611007	22869	40
Euro OTC	Isoleucin	1708027	23702	40
Euro OTC	Isoleucin	1711034	23869	40
Euro OTC	Isoleucin	1803019	24080	40
Euro OTC	Isoleucin	1805013	24115	40
Euro OTC	Isoleucin	1901010	24515	40
Euro OTC	Isoleucin	2101041	25530	40
Euro OTC	Isoleucin	2111017	25891	50
Euro OTC	Isoleucin	2111017	25891SI	10

- 146 334 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 21 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin*.
- 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
Euro OTC	Isoleucin	1704022-01	1
Euro OTC	Isoleucin	1708027-01	1
Euro OTC	Isoleucin	1711034-01	1
Euro OTC	Isoleucin	1805013-02	1
Euro OTC	Isoleucin	1901010-01	1
Fagro WE:19.05.16 EK:64...	Isoleucin	15A14-B09-314881	1
Fagron	Isoleucin	12080167	1
Fagron	Isoleucin	13A22-N03	1
Fagron	Isoleucin	13E02-B01-286930	1
Fagron	Isoleucin	14D08-B02-296089	2
Fagron	Isoleucin	16H24-B03-331739	1
Fagron	Isoleucin	17010483	2
Fagron	Isoleucin	17H14-B04-339008	5
Sanacorp	Isoleucin	17H14-B04-339008	1
Synop WE:18.12.17 E.K:...	Isoleucin	17H14-B04-339009	1

- 182 707 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 607 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoleucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	340	0	146 334
Typ C	0	21	0	182 707

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoleucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 71,4286 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21045	21045	0,00	103,15
21332	21045	4,85	102,73
22566	22566	0,00	105,72
23386	23386	0,00	107,77
24931	24931	0,00	104,19
25441	21045	12,12	108,90

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Isosorbiddinitrat 40%**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20213-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isosorbiddinitrat 40%; Isorbidi dinitras 40%; Isosobidum dinatricum 40%

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Isosorbiddinitrat 40%	4	2	198

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	86,85	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Isosorbiddinitra…	12F08-N04	20891	40	20120801
Fagron	Isosorbiddinitra…	13D15-N02	21347	39	20130410
Fagron	Isosorbiddinitra…	15I10-B01-328577	23200	40	1709092
Fagron	Isosorbiddinitra…	15I10-B01-328577	23598	30	20150922
Fagron	Isosorbiddinitra…	17C29-B01-339447	24057	40	20170517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 189 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 512 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Isosorbiddinitrat 40%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	22762	40
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363845	25065	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 835 Spektren von 344 *Apo-Ident*-Kunden aus 232 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 198 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-348859	1
AEP GmbH	Isosorbiddinitrat 40%	B01-3638405	1
AHD 09.03.2015	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
AHD	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350470	1
Alliance / Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-359177	2
Allianz Healthcare 17.0…	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	1
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	2
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328577	1
Anzag	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01315217	1
apo-ident	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-359177	1
Avara Shannon Pharm Ser…	Isosorbiddinitrat 40%	195293	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Avara Shannon Pharm.Ser…	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358247	1
Avara Shannon Pharm/ gehe	Isosorbiddinitrat 40%	195293	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%		1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13/26-N18	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	3
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	149168	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09B03294281	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D-09-B03-300234	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	4
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	4
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328577	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331286	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-315217	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-320081	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10b01-328132	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-328132	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	1510b1320782	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-325474	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335071	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-B01-339447	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01339447	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-339448	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347248	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-347885	4
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348859	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348860	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-353161	2
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-b01-358247	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363844	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363845	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	193469	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	195293	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	701310-0001	1
Caelo	Isosorbiddinitrat 40%	701319-0003	1
ebe a	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	1
Ebert-Jacobi	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328132	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%		1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%	13126-N18	1
Euro OTC	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01325474	1
Fagro/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%		8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10029-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	101652	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10C19-N01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	10D29-N10	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11/17-No5	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11D12-N01	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11F28-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11I17-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	11117-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1216M-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12C08-N05	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12f08-n04	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12k14-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14N02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	12K14-N02	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13/26-N18	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1309210009	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1-36384005	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-0003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13d15-n02	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13D15-N02	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N04	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13F27-N040234/1300	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	13I26-N18	10
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	149168	11
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03	9
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03_294280	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03_294282	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03_308419	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	9
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09B03294281	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294281	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294282Eber	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-29481	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-300234	14
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14-D09-B03-300234	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09B03300235	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-305633	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-307018	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-308419	17
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14d09-b03-313566	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B3-308419	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10B01-315217	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-318522	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-3200782	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	11
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320782	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-325474	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-328132	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328132	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-328577	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331286	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-b01-331287	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331287	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B10-331286	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-BO1-325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-315217	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-318522	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01325474	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-325475	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-325475	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-b01-328132	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510B01328577	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1510-B01-328577	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15-10-b01-331287	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	151-b01-328132	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-310081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-315217	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-318522	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320081	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-320782	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-325474	7
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328132	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10B01331286	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-331286	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-320081	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15L10B01325474	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-328577	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	15l10-B01-331286	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	160629I	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C26-B01-347885	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-801-347885	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01	12
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01_339447	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01_350469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29b01335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-335070	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01335070	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	14
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-335071	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335071	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01339447	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	18
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-339448	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-b01-339448	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339448	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-346333	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347248	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	16
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-348859	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01348859	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348859	21
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348860	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-34889	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-b01-350469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29B01350469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350469	18
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350470	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-352558	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-353161	4
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-B01-48859	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-Bo1347589	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17c9-b01-347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17C-B01-347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	17V29-B01-347589	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18/18-B01-358241	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18/18-B01-359177	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18/18-B01-359178	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18-18-b01-358242	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1818b01359178	5
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J118-B01-363844	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18_B01_358247	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-01-370272	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-01-373438	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-B01	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01	15
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-258241	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-263844	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-3395177	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358241	24
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01358242	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358242	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358247	14
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01359177	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-359177	32
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J-18-B01-359177	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01359178	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-359178	8
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01359579	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01361397	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-3638345	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-b01-363844	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363844	14
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-b01-363845	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01363845	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01-363845	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363845	20
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-b01-363846	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363846	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01365264	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-3702702	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-b01-370272	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01370272	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-370272	27
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18B01-373438	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-373438	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-373439	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-BO1-3702702	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-BO1-373438	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	1934469	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	193469	12
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	195293	12
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2114M3516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2413Q03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	25021711	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	2817E-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3115M-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3211U-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3413U03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	3518M-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	359177	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	391311-03516	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	4314U-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	517I-03516	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	7013190003	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	8564340	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9101205	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	9E05-N05	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	B01-3591707	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	B01-3591708	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	B01-3638404	3
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	B01-3702702	6
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	B01-3734308	2
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	P11008	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	testxx	1
Fagron	Isosorbiddinitrat 40%	X12010	1
Fargon/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-331286	1
Fargon/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	1
Fargon/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-348859	1
Fargon/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-373438	1
Fargon/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-B01-359177	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-320081	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01	1
Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363845	1
Fargron / Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-339447	1
Fiebig 23.05.13 ek: 10,...	Isosorbiddinitrat 40%	12F08-N04	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350469	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-b01-358247	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-359177	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363844	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363846	1
Fiebig	Isosorbiddinitrat 40%	bo1-3702702	1
Fischar/Allia	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358241	2
Frago/Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Frago/Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-328577	1
Gehe amax	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-331286	1
Gehe amax	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363844	1
Gehe amax	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363845	2
Gehe amax	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-370272	1
Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	17c29-B01-335070	1
GEHE	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-347589	1
Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01	1
Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358241	1
Gehe	Isosorbiddinitrat 40%	B01-3702702	1
Ichthyol-Gesellschaft	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-335070	1
Kehr	Isosorbiddinitrat 40%	200051401	1
Krieger	Isosorbiddinitrat 40%	3186	1
L12	Isosorbiddinitrat 40%	149168	1
L12	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-331286	2
Noweda / Fargon	Isosorbiddinitrat 40%	18j18-B01	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15/10-B01-315217	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	15I10-B01-331287	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-350469	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	17C29-B01-352558	1
Noweda	Isosorbiddinitrat 40%	195293	1
Phoenix	Isosorbiddinitrat 40%	3066	1
Phoenix	Isosorbiddinitrat 40%	3362	1
Phönix	Isosorbiddinitrat 40%	13A07-N13	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	11J17-N05	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-294280	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358241	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358247	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-359177	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-363845	1
Sanacorp	Isosorbiddinitrat 40%	193469	1
VDl 28.10.14 10,32 euro	Isosorbiddinitrat 40%		1
VDL	Isosorbiddinitrat 40%	18J18-B01-358247	1
Wepa	Isosorbiddinitrat 40%	14D09-B03-313566	1

- 181 893 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 390 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isosorbiddinitrat 40%* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	189	0	133 512
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	828	7	181 893

Die Substanz/Substanzgruppe *Isosorbiddinitrat 40%* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,8254 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,1617 % (> 98,8024 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20891	23200	14,31	177,55
21347	23200	7,53	177,02
23200	23200	0,00	170,97
23598	23200	7,97	171,73
24057	23200	10,16	169,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Isoxsuprinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22640-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Isoxsuprinhydrochlorid; Isoxsuprini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Isoxsuprinhydrochlorid	6	2	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	106,23	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Isoxsuprinhydroc…	161770	22640	40	20160818*
Caelo	Isoxsuprinhydroc…	16177001	22735	40	20160818
Caelo	Isoxsuprinhydroc…	181078	24252	40	20180719*
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc…	1503008-01	22659	40	20150430

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc…	1905019	24920	40	20191128*
Euro OTC	Isoxsuprinhydroc…	2006035	25285	40	20200706*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Isoxsuprinhydrochlorid	190117	24547	40
Euro OTC	Isoxsuprinhydrochlorid	2106006	25760	50

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Isoxsuprinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Isoxsuprinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22640	22640	0,00	198,41
22659	22640	5,23	199,74
22735	22640	4,79	195,99
24252	24252	0,00	201,09
24920	24920	0,00	191,45
25285	25285	0,00	195,21

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20021-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumcitrat; Kalii citras; Kalii citricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumcitrat	10	12	152

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumhydrogentartrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	105,92	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	20655	40	20111201

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	21452	60	20130926
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	21775	60	20150414
Caelo	Kaliumcitrat	161130	22476	60	20160602*
Caelo	Kaliumcitrat	21000107	25558	40	20210113*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044	21936	60	20151013*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017	22921	40	20161207*
Euro OTC	Kaliumcitrat	1912008	25090	40	20200115*
Euro OTC	Kaliumcitrat	2101026	25607	40	20210126*
Euro OTC	Kaliumcitrat	2105012	25703	50	20210630*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 490 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 211 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.

- 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	Kaliumcitrat	170929	23290	40
Caelo	Kaliumcitrat	180385	24046	40
Caelo	Kaliumcitrat	191804	24736	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040	22521	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041	22676	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024	23428	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Kaliumcitrat	1803003	24084	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1807034	24160	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1902027	24485	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	1907016	24785	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	2008015	25346	40
Euro OTC	Kaliumcitrat	2109025	25881	50
Euro OTC	Kaliumcitrat	2109025	25881SI	10

- 146 174 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 437 Spektren von 193 *Apo-Ident*-Kunden aus 157 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 152 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Kaliumcitrat	KNC0196J15	4
Alliance/EurRho	Kaliumcitrat	3055187	1
Alliance	Kaliumcitrat	1611017-01	1
Caelo	Kaliumcitrat		9
Caelo	Kaliumcitrat	11102201	1
Caelo	Kaliumcitrat	1112008-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320201	1
Caelo	Kaliumcitrat	11320212	3
Caelo	Kaliumcitrat	116I-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	12135302	6
Caelo	Kaliumcitrat	12135303	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135309	2
Caelo	Kaliumcitrat	12135311	1
Caelo	Kaliumcitrat	1215309	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299201	5
Caelo	Kaliumcitrat	12299202	1
Caelo	Kaliumcitrat	12299203	4
Caelo	Kaliumcitrat	12334	1
Caelo	Kaliumcitrat	1234	4
Caelo	Kaliumcitrat	12345	3
Caelo	Kaliumcitrat	12345678	1
Caelo	Kaliumcitrat	123654879	1
Caelo	Kaliumcitrat	123test	2
Caelo	Kaliumcitrat	123Test	4
Caelo	Kaliumcitrat	123Testmessung	1
Caelo	Kaliumcitrat	12456	1
Caelo	Kaliumcitrat	1256369	1
Caelo	Kaliumcitrat	12648	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	13080602	8
Caelo	Kaliumcitrat	13080603	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135902	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135904	1
Caelo	Kaliumcitrat	13135907	5
Caelo	Kaliumcitrat	13135908	1
Caelo	Kaliumcitrat	13317602	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317603	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317604	2
Caelo	Kaliumcitrat	13317613	3
Caelo	Kaliumcitrat	13317618	2
Caelo	Kaliumcitrat	14138105	8
Caelo	Kaliumcitrat	14138107	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138112	1
Caelo	Kaliumcitrat	14138118	3
Caelo	Kaliumcitrat	14138119	1
Caelo	Kaliumcitrat	151231	1
Caelo	Kaliumcitrat	15123102	2
Caelo	Kaliumcitrat	15123103	4
Caelo	Kaliumcitrat	15148701	7
Caelo	Kaliumcitrat	15148702	1
Caelo	Kaliumcitrat	15148706	11
Caelo	Kaliumcitrat	15148707	4
Caelo	Kaliumcitrat	15148708	2
Caelo	Kaliumcitrat	15158706	1
Caelo	Kaliumcitrat	15434709	1
Caelo	Kaliumcitrat	154357	3
Caelo	Kaliumcitrat	15435701	7
Caelo	Kaliumcitrat	15435702	1
Caelo	Kaliumcitrat	154357025	1
Caelo	Kaliumcitrat	15435703	5
Caelo	Kaliumcitrat	15435709	3
Caelo	Kaliumcitrat	15435710	5
Caelo	Kaliumcitrat	15435711	1
Caelo	Kaliumcitrat	1543702	1
Caelo	Kaliumcitrat	15896	1
Caelo	Kaliumcitrat	16113002	3
Caelo	Kaliumcitrat	16113003	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113006	5
Caelo	Kaliumcitrat	16113007	3
Caelo	Kaliumcitrat	16113008	2
Caelo	Kaliumcitrat	16113012	10
Caelo	Kaliumcitrat	17061402	1
Caelo	Kaliumcitrat	170922904	1
Caelo	Kaliumcitrat	17092903	8
Caelo	Kaliumcitrat	17092904	5
Caelo	Kaliumcitrat	18007603	3
Caelo	Kaliumcitrat	18007604	2
Caelo	Kaliumcitrat	18038502	3
Caelo	Kaliumcitrat	18038506	11
Caelo	Kaliumcitrat	18038507	2
Caelo	Kaliumcitrat	18038512	1
Caelo	Kaliumcitrat	18038514	4
Caelo	Kaliumcitrat	18038517	1
Caelo	Kaliumcitrat	18038519	3
Caelo	Kaliumcitrat	18038523	1
Caelo	Kaliumcitrat	1807034-01	1
Caelo	Kaliumcitrat	189645	1
Caelo	Kaliumcitrat	191804001	4
Caelo	Kaliumcitrat	191804006	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumcitrat	191804011	1
Caelo	Kaliumcitrat	20004139003	3
Caelo	Kaliumcitrat	2114M1737	1
Caelo	Kaliumcitrat	232262310107	1
Caelo	Kaliumcitrat	26113006	1
Caelo	Kaliumcitrat	28021402	1
Caelo	Kaliumcitrat	3012Q-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	3094247	1
Caelo	Kaliumcitrat	3112M01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	3456	1
Caelo	Kaliumcitrat	3618E-01737	1
Caelo	Kaliumcitrat	411025-1-P	1
Caelo	Kaliumcitrat	5021509	1
Caelo	Kaliumcitrat	5555	1
Caelo	Kaliumcitrat	71730128	2
Caelo	Kaliumcitrat	71730367	1
Caelo	Kaliumcitrat	9259107	1
Caelo	Kaliumcitrat	9259120	1
Caelo	Kaliumcitrat	Caelo	1
Caelo	Kaliumcitrat	gfte	1
Caelo	Kaliumcitrat	RT115113	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Kaliumcitrat	19180402	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Kaliumcitrat	18038519	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Kaliumcitrat	19180402	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Kaliumcitrat	191804006	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Kaliumcitrat	191804009	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Kaliumcitrat	21000107001	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Kaliumcitrat	21000107003	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumcitrat	18038509	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumcitrat	18038514	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumcitrat	191804006	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumcitrat	19180401	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumcitrat	19180402	7
EuRho/Phoenix	Kaliumcitrat	2105012-01	1
EuRho/Phönix	Kaliumcitrat	1311036-01	1
EuRho	Kaliumcitrat	1603040-01	1
Euro OT/Phönix	Kaliumcitrat	3036325	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	123456	6
Euro OTC	Kaliumcitrat	1306032-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1311036-01	9
Euro OTC	Kaliumcitrat	1406025-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1410014-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1504024-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1509044-01	6
Euro OTC	Kaliumcitrat	1603040-01	12
Euro OTC	Kaliumcitrat	160601-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	160604-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	160604101	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1606041-01	4
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1611017-01	7
Euro OTC	Kaliumcitrat	16113012	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1705024-01	7
Euro OTC	Kaliumcitrat	1803003-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	180703401	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1807034-01	6
Euro OTC	Kaliumcitrat	1902027	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1902027-01	6
Euro OTC	Kaliumcitrat	190227-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	190701601	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Kaliumcitrat	1907016-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	1912008-01	8
Euro OTC	Kaliumcitrat	1912008-02	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	1915A-01737	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	192027-01	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	2008015-01	3
Euro OTC	Kaliumcitrat	2008015-02	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	2008015-15	1
Euro OTC	Kaliumcitrat	2101026-01	3
Euro OTC	Kaliumcitrat	2105012-01	2
Euro OTC	Kaliumcitrat	22101303	1
EuRoh/Noweda	Kaliumcitrat	1807034-01	1
Fagron	Kaliumcitrat		1
Fagron	Kaliumcitrat	1234567	1
Fragon/ Gehe	Kaliumcitrat	3055187	1
Gatt-Koller	Kaliumcitrat	1800758	1
Gehe	Kaliumcitrat	19180402	1
ghfgh	Kaliumcitrat	3654645	1
Gutenberg-Apotheke	Kaliumcitrat	13135907	1
Hiperscan	Kaliumcitrat		1
HiperScan	Kaliumcitrat		1
L12	Kaliumcitrat	15435709	1
Labor	Kaliumcitrat	1234	2
lohmann	Kaliumcitrat	1051470	1
Nachprüfung	Kaliumcitrat	111112	1
Nachprüfung	Kaliumcitrat	123456	1
Noweda 10.12.2019	Kaliumcitrat	18007607	1
Noweda	Kaliumcitrat	18038506	1
Phoenix 08.07.2014	Kaliumcitrat	13317624	1
Phoenix Goettin	Kaliumcitrat	13317613	1
Phoenix	Kaliumcitrat	1326PLV-1739	1
Phoenix	Kaliumcitrat	15148708	1
Phönix	Kaliumcitrat	1211006-01	2
Phönix	Kaliumcitrat	15123103	1
Sanacorb	Kaliumcitrat	12135311	2
Sanacorp/ euRho	Kaliumcitrat	1204016-01	1
Sanacorp	Kaliumcitrat	14138105	1
Sanacorp	Kaliumcitrat	160604101	1
Sanacorp	Kaliumcitrat	191804006	1
Test	Kaliumcitrat	12345	1
Testsubstanz	Kaliumcitrat		1

- 182 291 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 476 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	490	0	133 211
Typ B	0	500	0	146 174
Typ C	0	431	6	182 291

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7755 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,6270 % (> 97,9405 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20655	21936	5,38	229,16
21452	22476	8,42	219,28
21775	21936	5,35	230,44
21936	21936	0,00	228,91
22476	22476	0,00	223,84
22921	22921	0,00	213,27
25090	25090	0,00	219,68
25558	25558	0,00	222,03
25607	25607	0,00	218,67
25703	25703	0,00	203,58

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumhydrogentartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20509-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumhydrogentartrat; Kalii bitartaricum; Kalii hydrogentartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumhydrogentartrat	4	3	39

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumascorbat	129,76	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Kaliumhydrogenta…	11345805	20772	40	20120103
Caelo	Kaliumhydrogenta…	15354609	23193	40	20151030
Caelo	Kaliumhydrogenta…	170656	23285	40	20170511*
Caelo	Kaliumhydrogenta…	182051	24763	40	20180903*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Kaliumhydrogentartrat*.

- 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	Kaliumhydrogentartrat	17065604	23414	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065603	23709	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	20001056	25288	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20644	40
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345805	20645	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 66 Spektren von 38 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bären Apotheke	Kaliumhydrogentartrat	15354613	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11127417	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	11345807	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13030006	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133104	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133114	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133120	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	13133126	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	14115208	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081005	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081008	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15081010	3
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	1534609	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354601	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354604	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354609	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354613	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	15354614	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	160514b	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17061303	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	17065603	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	18205103	2
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	18205104	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	18205106	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	18205107	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	23062015A	1
Caelo	Kaliumhydrogentartrat	90573259	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydrogentartrat	17366002	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydrogentartrat	182051002	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydrogentartrat	18205101	7
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydrogentartrat	18205105	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydrogentartrat	18205107	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydrogentartrat	20001056003	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydrogentartrat	20001056005	1
Caleo/ Noweda	Kaliumhydrogentartrat	18205103	1
Gehe	Kaliumhydrogentartrat	11345808	1
Hänseler	Kaliumhydrogentartrat		6
Lamotte/Phönix	Kaliumhydrogentartrat	17065602	1
phönix	Kaliumhydrogentartrat	15354604	1
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	14115208	3
Sanacorp	Kaliumhydrogentartrat	15354609	1

- 182 662 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 581 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumhydrogentartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	63	3	182 662

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumhydrogentartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	95,4545 % (> 90,9091 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20772	23285	9,20	264,39
23193	23285	5,77	264,49
23285	23285	0,00	255,56
24763	24763	0,00	260,41

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20782-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat; Kalii natrii tartras tetrahydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	4	2	2

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumlactat-Pentahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumtartrat-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumacetat-Trihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	73,59	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Kaliumnatriumtar…	12030207	20782	40	20120213
Caelo	Kaliumnatriumtar…	13216605	20998	40	1404530

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumnatriumtar…	14376001	21801	60	20150204
Caelo	Kaliumnatriumtar…	20000750003	25386	40	20200506

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	15375607	23207	40
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	172577	23824	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	15375601	12
Caelo	Kaliumnatriumtartrat-Tetrahy…	17257701	4

- 182 712 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	15	1	182 712

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20782	20998	9,00	122,62
20998	20998	0,00	126,52
21801	20998	14,21	120,61
25386	20998	6,52	127,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumsorbat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20020-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumsorbat; Kalii sorbas; Kalii sorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumsorbat	8	9	189

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumhydrogentartrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumorotat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Kaliumtartrat-Hemihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	130,35	–
⋮	⋮	⋮
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	36,09
Atropinsulfat	>50	99,69
Thalidomid	>50	107,84
Hydrocortison	>50	160,21
Propranololhydrochlorid	>50	270,20
Aescin, wasserlöslich	>50	431,53
Chinolingelb	>50	448,67
Phenytoin	>50	526,00
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	553,85
Saccharin-Natrium	>50	580,34
Calciumorotat-Dihydrat	>50	709,49

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	21444	60	20130813
Caelo	Kaliumsorbat	163266	23059	40	20170105*
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	23585	30	20170711
Caelo	Kaliumsorbat	20001879	25556	40	20200714*
Caelo	Kaliumsorbat	20001880	25630	40	20200714*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025	21892	60	20150902*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013	22786	40	20160819*
Euro OTC	Kaliumsorbat	1907023	24764	40	20190802*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 351 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 370 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	171700	23638	40
Caelo	Kaliumsorbat	173451	23830	40
Caelo	Kaliumsorbat	181650	24224	40
Caelo	Kaliumsorbat	191072	24539	40
Caelo	Kaliumsorbat	21001391	25700	50
Euro OTC	Kaliumsorbat	1703034	23176	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710015	23772	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1805029	24126	40
Euro OTC	Kaliumsorbat	1901020	24464	40

- 146 304 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1423 Spektren von 753 *Apo-Ident*-Kunden aus 194 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 189 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Kaliumsorbat		1
	Kaliumsorbat	10012203	1
	Kaliumsorbat	12211101	2
	Kaliumsorbat	17170017	1
/Alliance	Kaliumsorbat	18165010	1
AHD	Kaliumsorbat	13065216	1
AHD	Kaliumsorbat	17345116	1
Alliance Healthcare	Kaliumsorbat	15382115	1
Allianz	Kaliumsorbat	17170006	1
Anzag 12.01.15	Kaliumsorbat	13224611	1
Anzag	Kaliumsorbat	12211107	1
Anzag	Kaliumsorbat	15382114	2
Anzag	Kaliumsorbat	20004207005	1
apomix	Kaliumsorbat	13224611	1
apomix	Kaliumsorbat	17345104	1
Bombastus	Kaliumsorbat	1117331022	1
Bombastus	Kaliumsorbat	14380632	1
Caelo	Kaliumsorbat		1
Caelo	Kaliumsorbat	1/1/0017	1
Caelo	Kaliumsorbat	10012210	1
Caelo	Kaliumsorbat	10199505	1
Caelo	Kaliumsorbat	111033102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	1112331024	1
Caelo	Kaliumsorbat	1118331022	1
Caelo	Kaliumsorbat	11192305	3
Caelo	Kaliumsorbat	11214207	1
Caelo	Kaliumsorbat	11261304	3
Caelo	Kaliumsorbat	12059902	1
Caelo	Kaliumsorbat	12059905	2
Caelo	Kaliumsorbat	12059908	2
Caelo	Kaliumsorbat	12059909	4
Caelo	Kaliumsorbat	12059914	2
Caelo	Kaliumsorbat	1205999	1
Caelo	Kaliumsorbat	12211101	10
Caelo	Kaliumsorbat	12211102	4
Caelo	Kaliumsorbat	12211107	16
Caelo	Kaliumsorbat	12211108	2
Caelo	Kaliumsorbat	12211121	4
Caelo	Kaliumsorbat	12211123	1
Caelo	Kaliumsorbat	12345	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065204	11
Caelo	Kaliumsorbat	13065205	12
Caelo	Kaliumsorbat	13065211	1
Caelo	Kaliumsorbat	13065216	11
Caelo	Kaliumsorbat	13065217	11
Caelo	Kaliumsorbat	13065222	1
Caelo	Kaliumsorbat	13111409	1
Caelo	Kaliumsorbat	1312024-01	2
Caelo	Kaliumsorbat	13224604	16
Caelo	Kaliumsorbat	13224608	2
Caelo	Kaliumsorbat	13224610	1
Caelo	Kaliumsorbat	13224611	12
Caelo	Kaliumsorbat	13224612	18
Caelo	Kaliumsorbat	13277804	1
Caelo	Kaliumsorbat	14140007	1
Caelo	Kaliumsorbat	14192605	2
Caelo	Kaliumsorbat	143806	1
Caelo	Kaliumsorbat	1438060	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380601	18
Caelo	Kaliumsorbat	14380602	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380606	9
Caelo	Kaliumsorbat	14380607	9
Caelo	Kaliumsorbat	14380610	13
Caelo	Kaliumsorbat	14380612	2
Caelo	Kaliumsorbat	14380613	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380618	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380620	6
Caelo	Kaliumsorbat	14380621	11
Caelo	Kaliumsorbat	14380622	12
Caelo	Kaliumsorbat	14380627	9
Caelo	Kaliumsorbat	14380631	1
Caelo	Kaliumsorbat	14380632	21
Caelo	Kaliumsorbat	14380633	16
Caelo	Kaliumsorbat	14380635	7
Caelo	Kaliumsorbat	14382606	1
Caelo	Kaliumsorbat	1438633	1
Caelo	Kaliumsorbat	15248203	3
Caelo	Kaliumsorbat	15248204	19
Caelo	Kaliumsorbat	15248205	11
Caelo	Kaliumsorbat	15382103	1
Caelo	Kaliumsorbat	15382105	16
Caelo	Kaliumsorbat	15382106	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	15382114	13
Caelo	Kaliumsorbat	15382115	11
Caelo	Kaliumsorbat	1608013-01	1
Caelo	Kaliumsorbat	16156505	4
Caelo	Kaliumsorbat	16326602	4
Caelo	Kaliumsorbat	16326606	17
Caelo	Kaliumsorbat	16326607	17
Caelo	Kaliumsorbat	16326608	21
Caelo	Kaliumsorbat	16326609	20
Caelo	Kaliumsorbat	16326615	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170002	4
Caelo	Kaliumsorbat	17170005	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170006	13
Caelo	Kaliumsorbat	17170007	25
Caelo	Kaliumsorbat	17170007-20171106Ma1	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170008	24
Caelo	Kaliumsorbat	17170012	5
Caelo	Kaliumsorbat	17170013	31
Caelo	Kaliumsorbat	17170014	31
Caelo	Kaliumsorbat	17170015	2
Caelo	Kaliumsorbat	17170016	3
Caelo	Kaliumsorbat	17170016P-190225-3	1
Caelo	Kaliumsorbat	17170017	19
Caelo	Kaliumsorbat	17170018	1
Caelo	Kaliumsorbat	1717008	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345103	32
Caelo	Kaliumsorbat	17345104	56
Caelo	Kaliumsorbat	17345105	1
Caelo	Kaliumsorbat	17345113	3
Caelo	Kaliumsorbat	17345116	35
Caelo	Kaliumsorbat	18165006	30
Caelo	Kaliumsorbat	18165010	47
Caelo	Kaliumsorbat	18165014	25
Caelo	Kaliumsorbat	18165015	24
Caelo	Kaliumsorbat	18165016	2
Caelo	Kaliumsorbat	18165016P-190923-1	1
Caelo	Kaliumsorbat	1816510	1
Caelo	Kaliumsorbat	190000555011	2
Caelo	Kaliumsorbat	1900055006	1
Caelo	Kaliumsorbat	1900055011	4
Caelo	Kaliumsorbat	19000555005	3
Caelo	Kaliumsorbat	19000555006	45
Caelo	Kaliumsorbat	190005550066	1
Caelo	Kaliumsorbat	19000555009	1
Caelo	Kaliumsorbat	19000555010	18
Caelo	Kaliumsorbat	19000555011	21
Caelo	Kaliumsorbat	1900055505	1
Caelo	Kaliumsorbat	1900055506	3
Caelo	Kaliumsorbat	1900055510	1
Caelo	Kaliumsorbat	1900555010	1
Caelo	Kaliumsorbat	191072008	1
Caelo	Kaliumsorbat	19107203	2
Caelo	Kaliumsorbat	19107203P-200518-1	1
Caelo	Kaliumsorbat	19107206	1
Caelo	Kaliumsorbat	19107207	2
Caelo	Kaliumsorbat	19107208	35
Caelo	Kaliumsorbat	19107280	1
Caelo	Kaliumsorbat	198000555006	1
Caelo	Kaliumsorbat	20004207002	18
Caelo	Kaliumsorbat	20004207005	15

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumsorbat	20004356001	4
Caelo	Kaliumsorbat	20021112-2	1
Caelo	Kaliumsorbat	2004207005	1
Caelo	Kaliumsorbat	200613K1	1
Caelo	Kaliumsorbat	20082001	1
Caelo	Kaliumsorbat	2041402	1
Caelo	Kaliumsorbat	27101705	1
Caelo	Kaliumsorbat	317331021	2
Caelo	Kaliumsorbat	3354	1
Caelo	Kaliumsorbat	3512M-01748	1
Caelo	Kaliumsorbat	7111805	1
Caelo	Kaliumsorbat	8165015	1
Caelo	Kaliumsorbat	90318101	1
Caelo	Kaliumsorbat	9061806	1
Caelo	Kaliumsorbat	912331023	1
Caelo	Kaliumsorbat	91623299	2
Caelo	Kaliumsorbat	9305601	2
Caelo	Kaliumsorbat	AKD10	1
Caelo	Kaliumsorbat	K-010213-1	1
Caelo	Kaliumsorbat	RT287	1
Caelo	Kaliumsorbat	RT5324	1
Caesar & Lorenz GmbH	Kaliumsorbat	19000555006	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Kaliumsorbat	19107208	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Kaliumsorbat	15382114	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Kaliumsorbat	17345103	1
Caesar & Loretz GmbH Hi…	Kaliumsorbat	13065217	2
Caesar & Loretz GmbH/ K…	Kaliumsorbat	19000555010	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Kaliumsorbat	19107203	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Kaliumsorbat	18165015	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge…	Kaliumsorbat	1900055510	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Kaliumsorbat	18165014	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Kaliumsorbat	190000555006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Kaliumsorbat	19000555006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Kaliumsorbat	20004207002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Kaliumsorbat	19000555010	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Kaliumsorbat	19000555006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Kaliumsorbat	19000555011	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Kaliumsorbat	17345104	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Kaliumsorbat	18165014	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Kaliumsorbat	19107208	2
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	11261303	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	14380627	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	17170006	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	17345103	1
Caesar & Loretz GmbH’	Kaliumsorbat	17345109	2
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	18165002	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	18165004	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	18165006	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	18165010	10
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	18165014	4
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	18165015	2
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19000555005	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19000555006	14
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19000555008	3
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19000555009	3
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19000555010	5
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19000555011	3
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19107203	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	19107208	9
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	20004207002	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumsorbat	20004207005	4
Caesar & Loretz GmbH7sA…	Kaliumsorbat	19000555011	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Kaliumsorbat	19000555006	1
Caesar & Loretz/Noweda	Kaliumsorbat	14380621	1
Caesar & Loretz/Noweda	Kaliumsorbat	19000555010	1
Caesar & Loretz/Sanacorp	Kaliumsorbat	17345104	1
Caesar & Loretz	Kaliumsorbat	14380606	2
Caesar & Loretz	Kaliumsorbat	14380633	1
Caesar & Loretz	Kaliumsorbat	17345103	1
Caesar & Loretz	Kaliumsorbat	19000555010	1
Caesar und Loretz	Kaliumsorbat	18165010	1
Caesar&Loretz GmbH/Sana…	Kaliumsorbat	14380607	1
Caesar&Loretz GmbH	Kaliumsorbat	14380622	1
Caesar&Loretz GmbH	Kaliumsorbat	17170014	1
Caesar/Gehe	Kaliumsorbat	19107208	1
Caesar/Lorenz	Kaliumsorbat	13065204	1
canea, gehe	Kaliumsorbat	13065215	1
Cealo/ Noweda	Kaliumsorbat	17345103	1
cealo	Kaliumsorbat	16326607	1
Cealo	Kaliumsorbat	16326609	1
Cealo	Kaliumsorbat	1710013	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	111103802	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1111038-02	2
Euro OTC	Kaliumsorbat	1312024-01	3
Euro OTC	Kaliumsorbat	13224612	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	14380622	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	14380632	2
Euro OTC	Kaliumsorbat	1508025-01	7
Euro OTC	Kaliumsorbat	15382115	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1608013-01	8
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710012-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1710015-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	17170013	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1805029-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	180529-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	1901020-01	3
Euro OTC	Kaliumsorbat	1907023-01	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	216331021	1
Euro OTC	Kaliumsorbat	PS20180905	1
Fagron	Kaliumsorbat	1114331022	1
Fagron	Kaliumsorbat	13065217	1
Fagron	Kaliumsorbat	14380622	1
Fagron	Kaliumsorbat	16326609	1
Fagron	Kaliumsorbat	17170008	1
Fagron	Kaliumsorbat	17170013	2
Fagron	Kaliumsorbat	17170014	1
Fagron	Kaliumsorbat	2717M-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	3115M-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	3518A-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	3912A-01748	1
Fagron	Kaliumsorbat	4314U-01748	1
Fresenius	Kaliumsorbat	220214221	1
Gehe / Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Gehe	Kaliumsorbat	11261304	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065205	1
Gehe	Kaliumsorbat	13065216	1
Gehe	Kaliumsorbat	14380601	1
Gehe	Kaliumsorbat	14380607	1
Gehe	Kaliumsorbat	14380632	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Kaliumsorbat	16326606	1
Gehe	Kaliumsorbat	17170007	2
GEHE	Kaliumsorbat	17170008	1
Gehe	Kaliumsorbat	17170013	1
gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Gehe	Kaliumsorbat	17345116	1
Gehe	Kaliumsorbat	18165010	1
Gehe	Kaliumsorbat	18165014	1
Gehe	Kaliumsorbat	19000555006	1
Gehe	Kaliumsorbat	200004207005	1
Gehe	Kaliumsorbat	20004207005	1
Geibo	Kaliumsorbat	17170013	1
Ichthyol/Noweda	Kaliumsorbat	13224604	1
Ichthyol-Gesellschaft C...	Kaliumsorbat	18165014	1
Jenne	Kaliumsorbat	17170007	1
Kehr/Spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	1
Kehr	Kaliumsorbat	16326607	1
Kehr	Kaliumsorbat	18165006	1
Noweda / Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Noweda/ Spinnrad	Kaliumsorbat	218331021	1
Noweda	Kaliumsorbat	12211101	1
Noweda	Kaliumsorbat	13065222	1
Noweda	Kaliumsorbat	15382115	1
Noweda	Kaliumsorbat	16326606	1
Noweda	Kaliumsorbat	17170014	1
Noweda	Kaliumsorbat	17170017	1
Noweda	Kaliumsorbat	17345103	1
Noweda	Kaliumsorbat	17345116	1
Noweda	Kaliumsorbat	18165010	4
p&m cosmetics/gehe	Kaliumsorbat	17170014	1
Phoenix	Kaliumsorbat	1117331022	1
Phoenix	Kaliumsorbat	1397235	1
Phoenix	Kaliumsorbat	14380627	1
Phoenix	Kaliumsorbat	17170012	1
Phoenix	Kaliumsorbat	17170017	1
Phoenix	Kaliumsorbat	17345104	1
Phoenix	Kaliumsorbat	20004207002	1
Phoenix	Kaliumsorbat	20004207005	1
Phoenix	Kaliumsorbat	216331021	1
Phönix/Spinnrad	Kaliumsorbat	1117331022	2
phönix	Kaliumsorbat	14380632	1
Phönix	Kaliumsorbat	16326607	1
phönix	Kaliumsorbat	16326608	1
Phönix	Kaliumsorbat	17345116	1
PHÖNIX	Kaliumsorbat	19000555006	1
Phönix	Kaliumsorbat	20004207002	1
Phönix	Kaliumsorbat	201103010	1
s.Prüfprotokoll	Kaliumsorbat		1
sana	Kaliumsorbat	13224612	1
Sanacorp 29.10.18 EK 4,30	Kaliumsorbat	17345104	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	1118331022	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	12211101	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	13065217	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	13224611	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	14380610	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	17170007	1
Sanacorp	Kaliumsorbat	19107208	3
siehe WE-Prüfprotokoll	Kaliumsorbat	61/11	1
Sonnenberg-Apotheke	Kaliumsorbat	13224604	1
Spinnrad - Noweda	Kaliumsorbat	315331021	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spinnrad / Gehe	Kaliumsorbat	317331021	2
Spinnrad / Gehe	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad GmbH / Noweda …	Kaliumsorbat	1117331022	1
Spinnrad GmbH Bad Segeb…	Kaliumsorbat	1019331022	1
Spinnrad GmbH Bad Segeb…	Kaliumsorbat	1118331022	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	111033102	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	1114331022	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	214331021	1
spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad GmbH	Kaliumsorbat	912331023	2
Spinnrad Noweda	Kaliumsorbat	520331021	1
Spinnrad Noweda	Kaliumsorbat	7203311027	1
Spinnrad/ Gehe 18.01.19	Kaliumsorbat	317331021	1
Spinnrad/ Noweda/ 26.06…	Kaliumsorbat	319331021	1
spinnrad/gehe	Kaliumsorbat	216331021	1
Spinnrad/Gehe	Kaliumsorbat	315331021	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	1117331022	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	1118331022	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	218331021	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	520331021	1
Spinnrad/Noweda	Kaliumsorbat	720331022	1
Spinnrad/Phoenix	Kaliumsorbat	1019331022	1
Spinnrad/Phoenix	Kaliumsorbat	317331021	1
Spinnrad/Phönix	Kaliumsorbat	1019331022	1
Spinnrad/Phönix	Kaliumsorbat	1118331022	1
Spinnrad/Phönix	Kaliumsorbat	218331021	1
Spinnrad/Phönix	Kaliumsorbat	319331021	1
Spinnrad/Sannacorp	Kaliumsorbat	616331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	111033102	1
spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1114331022	3
spinnrad	Kaliumsorbat	1117331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1117331022	2
spinnrad	Kaliumsorbat	1118331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	1118331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	214331021	1
spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	216331021	2
spinnrad	Kaliumsorbat	2233102	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	312331021	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	315331021	2
spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	317331021	3
Spinnrad	Kaliumsorbat	520331021	3
Spinnrad	Kaliumsorbat	616331022	2
spinnrad	Kaliumsorbat	720331022	1
Spinnrad	Kaliumsorbat	815331022	2
Spinnrad	Kaliumsorbat	912331023	4
Spinrad/Phönix	Kaliumsorbat	218331021	1
WE: über Eyach 5g/2,87E…	Kaliumsorbat	14380601	1
wie gehbat	Kaliumsorbat	wiegehabt	1

- 181 305 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 432 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumsorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	350	0	133 351
Typ B	0	370	0	146 304
Typ C	0	1422	1	181 305

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumsorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,3784 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,9297 % (> 99,7189 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21444	25556	14,99	210,46
21892	21892	0,00	208,22
22786	22786	0,00	207,76
23059	23059	0,00	212,04
23585	25630	18,88	213,44
24764	24764	0,00	209,00
25556	25556	0,00	212,86
25630	25630	0,00	212,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Kaliumtartrat-Hemihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20999-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Kaliumtartrat-Hemihydrat; Kalii tartaricum; Kalii tartras hemihydricus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Kaliumtartrat-Hemihydrat	5	2	15

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	102,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Kaliumtartrat-He…	13331104	21440	60	20131002
Caelo	Kaliumtartrat-He…	15167701	21812	60	20150608
Caelo	Kaliumtartrat-He…	160289	22462	60	20160405*
Caelo	Kaliumtartrat-He…	192911	25067	40	20191125*
Caelo	Kaliumtartrat-He…	193079	25096	40	20191125*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331101	20999	40
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	182203	24248	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 19 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	11225007	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	12322110	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13111415	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	13331113	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	15167703	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176001	2
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176002	2
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176004	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	17176007	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	18220301	2
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	18220305	2
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	19051804	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	193079002	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	24061705	1
Caelo	Kaliumtartrat-Hemihydrat	27061304	1

- 182 709 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 606 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Kaliumtartrat-Hemihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	19	0	182 709

Die Substanz/Substanzgruppe *Kaliumtartrat-Hemihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21440	25096	13,16	226,38
21812	25067	14,51	224,83
22462	22462	0,00	231,27
25067	25067	0,00	225,94
25096	25096	0,00	226,03

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ketaminhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20278-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ketaminhydrochlorid; Ketamini hydrochloridum; Ketaminum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ketaminhydrochlorid	4	3	65

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Omeprazol	121,35	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Ketaminhydrochlo…	13H19-N01	21044	40	8931
Fagron	Ketaminhydrochlo…	14I03-B02-303165	21779	60	20140926
Fagron	Ketaminhydrochlo…	14I03-B02-311706	22533	40	20140926
Fagron	Ketaminhydrochlo…	19H14-F02-364305	25295	40	20190918

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-322164	23201	40
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339897	23941	40
Fagron	Ketaminhydrochlorid	21D30-F02-378537	25759	40
Fagron	Ketaminhydrochlorid	21D30-F02-378537	25759SI	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 143 Spektren von 62 *Apo-Ident*-Kunden aus 69 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 65 Chargen, 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	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-355067	1
Euro OTC	Ketaminhydrochlorid	F04-3734305	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-303165	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-309852	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-303165	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	14I03-B02-309852	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-322164	5
Fagron	Ketaminhydrochlorid	15E07-B03-327604	3
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-328264	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-330627	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-332957	3
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-334369	3
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-334370	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-335529	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339897	4
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-339898	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	16E18-B03-345971	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	173017P	3
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-347995	3
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-347996	4
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-347997	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-3533344	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14B01353344	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-353344	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-356831	5
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-358396	7
Fagron	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-358397	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	182513P	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19H14-F02	5
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19h14-f02-364305	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19H14-F02-364305	8
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19H14-F02-364306	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19H14-F02-3650504	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19H14-F02365054	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19H14-F02-365054	3
Fagron	Ketaminhydrochlorid	19H14-F07-3643005	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01368076	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01-368076	8
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01-368077	4
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01-368078	5
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01-3697602	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01-369762	3
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20A07-F01-369763	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G12-F04-373435	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G13-F04	4
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G13-F04-3729706	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G13-F04-3729707	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G13-F04-372976	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G13-F04-372979	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G13-F04-372981	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	20G13-F04-373435	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	21D30-F02	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	21D30-F02-378537	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	21D30-F02-378863	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Ketaminhydrochlorid	21L13-F02-380925	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	F0136807006	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	F02-3650504	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	F02-3785308	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	F04-3734305	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	F02-3788603	1
Fagron	Ketaminhydrochlorid	SLL/KH/0520042	2
Fagron	Ketaminhydrochlorid	SLL/KH/0719030	1
Fargon/Noweda	Ketaminhydrochlorid	17K14-B01-356831	1
Gatt-Koller	Ketaminhydrochlorid	1803056	1
GEHE 27.05.2014	Ketaminhydrochlorid	13H19-N01	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	14/03-B02-311706	1
Noweda	Ketaminhydrochlorid	292414P	1
Phoenix	Ketaminhydrochlorid	F01-3680708	2
phönix	Ketaminhydrochlorid	14103-B02-311706	1

- 182 585 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 552 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketaminhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	140	3	182 585

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketaminhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,9021 % (> 95,8042 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21044	21044	0,00	129,21
21779	21044	14,82	133,39
22533	21044	8,50	128,77
25295	21044	17,46	127,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ketoconazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20688-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ketoconazol; Ketoconazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ketoconazol	6	2	70

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Econazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Econazolnitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Fenticonazolnitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Fluconazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Isoconazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Miconazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Sertaconazolnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Thalidomid	108,80	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ketoconazol	12171007	20688	30	1401554
Caelo	Ketoconazol	13179612	21514	60	20130613
Caelo	Ketoconazol	13179612	21515	60	20130613
Caelo	Ketoconazol	153477	24028	40	20151113*
Fagron	Ketoconazol	12A16-N06	20699	40	20120123
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-322982	23183	40	20160210
Fagron	Ketoconazol	20H18-F03-375993	25666	50	20201116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ketoconazol	20002966003	25430	40
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339422	23917	40
Fagron	Ketoconazol	20H18-F03-375993	25666SI†	50

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 195 Spektren von 110 *Apo-Ident*-Kunden aus 72 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 70 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ANZAG 23.07.14	Ketoconazol	13h09-n07	1
Caelo	Ketoconazol	11070001	1
Caelo	Ketoconazol	11070022	1
Caelo	Ketoconazol	12300406	1
Caelo	Ketoconazol	12300407	2
Caelo	Ketoconazol	13179601	2
Caelo	Ketoconazol	13179606	3
Caelo	Ketoconazol	13179612	2
Caelo	Ketoconazol	13399404	8
Caelo	Ketoconazol	13399408	6
Caelo	Ketoconazol	13399412	2
Caelo	Ketoconazol	14350408	4
Caelo	Ketoconazol	14350416	4
Caelo	Ketoconazol	14350419	1
Caelo	Ketoconazol	14350420	2
Caelo	Ketoconazol	14350421	1
Caelo	Ketoconazol	14350422	3
Caelo	Ketoconazol	14350427	2
Caelo	Ketoconazol	14350429	6
Caelo	Ketoconazol	14350434	2
Caelo	Ketoconazol	14350436	3
Caelo	Ketoconazol	14350437	7
Caelo	Ketoconazol	14350442	3
Caelo	Ketoconazol	14k04-b06-309671	1
Caelo	Ketoconazol	15347701	13
Caelo	Ketoconazol	18007003	5
Caelo	Ketoconazol	18007004	2
Caelo	Ketoconazol	18007011	5
Caelo	Ketoconazol	18007013	2
Caelo	Ketoconazol	18007015	9
Caelo	Ketoconazol	18007016	1
Caelo	Ketoconazol	18007020	2
Caelo	Ketoconazol	1906611	1
Caelo	Ketoconazol	19096601	5
Caelo	Ketoconazol	19096605	2
Caelo	Ketoconazol	19096609	1
Caelo	Ketoconazol	19096611	3
Caelo	Ketoconazol	20002966001	1
Caelo	Ketoconazol	20002966002	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ketoconazol	20002966003	3
Caelo	Ketoconazol	20003758004	1
Caelo	Ketoconazol	20003758005	4
Caelo	Ketoconazol	53317046	2
Caeolo /Gehe	Ketoconazol	14350408	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Ketoconazol	19096601	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Ketoconazol	19096611	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Ketoconazol	19096601	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Ketoconazol	20002966003	2
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Ketoconazol	20002966003	1
Caesar & Loretz GmbH	Ketoconazol	18007015	2
Caesar & Loretz GmbH	Ketoconazol	19096601	1
Caesar & Loretz GmbH	Ketoconazol	19096608	1
Caesar & Loretz GmbH	Ketoconazol	19096611	1
Caesar & Loretz GmbH	Ketoconazol	20002966003	2
Caesar & Loretz/AHD	Ketoconazol	18007015	1
E Plus	Ketoconazol	14350429	1
Euro OTC	Ketoconazol	13179615	1
Fagron	Ketoconazol	12I17-N02	1
Fagron	Ketoconazol	13179613	1
Fagron	Ketoconazol	13H09-N07	1
Fagron	Ketoconazol	13J23-N04	1
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-293736	3
Fagron	Ketoconazol	14E09-B01-297637	2
Fagron	Ketoconazol	14K04-B06-309671	3
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-312063	1
Fagron	Ketoconazol	15G23-B03-316596	2
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-327490	1
Fagron	Ketoconazol	16A26-B01-335467	3
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339006	1
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-339422	1
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-344222	2
Fagron	Ketoconazol	17H14-B01-353376	1
Fagron	Ketoconazol	17h14-b01-353378	1
Fagron	Ketoconazol	18E28-B02-359205	2
Fagron	Ketoconazol	18E28-B02-364169	3
Fagron	Ketoconazol	20h18-F03-375071	1
Fagron	Ketoconazol	20H18-F03-375071	1
Fagron	Ketoconazol	20H18-F03-375073	1
Fagron	Ketoconazol	5015E-02866	1
Fagron	Ketoconazol	700669-0001	1
Fagron	Ketoconazol	KET/11707237	1
Fiebig	Ketoconazol	14350437	1
Fiebig	Ketoconazol	19096601	1
Gehe	Ketoconazol	11070019	1
Gehe	Ketoconazol	14350427	1
Noweda	Ketoconazol	19096601	1
Phoenix	Ketoconazol	19096601	1
Phönix	Ketoconazol	12171018	1
Phönix	Ketoconazol	13179602	3

- 182 533 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 549 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ketoconazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	129	1	146 544
Typ C	0	195	0	182 533

Die Substanz/Substanzgruppe *Ketoconazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,2308 % (> 96,9231 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 96,9231 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20688	20688	0,00	204,10
20699	24028	12,30	209,00
21514	24028	10,59	208,91
21515	24028	19,67	204,62
23183	24028	18,16	208,83
24028	24028	0,00	210,76
25666	24028	30,92	200,86

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lactose-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20029-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lactose-Monohydrat; Lactosum monohydricum; Saccharum lactis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lactose-Monohydrat	6	10	471

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Fructose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Galactose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Saccharose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Pankreas-Pulver	35,05	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	20685	30	20120606

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21525	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21526	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21527	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21528	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	21529	40	20140207
Caelo	Lactose-Monohydrat	160277	22460	60	20160321*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030	21935	60	20151013*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025	22701	40	20160628*
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1909014	24929	40	20191015*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 271 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	22584	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	173360	23828	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364	25233	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	191376	25234	40
Caelo	Lactose-Monohydrat	21001507	25804	50
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019	23141	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002	23962	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008	24415	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	2005026	25275	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	2201013	25952	40
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	2201013	25952SI	10

- 146 254 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1946 Spektren von 521 *Apo-Ident*-Kunden aus 476 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 471 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Lactose-Monohydrat	14025604	1
	Lactose-Monohydrat	309351/0	1
	Lactose-Monohydrat	309508/0	1
A.H.D.	Lactose-Monohydrat	12336801	1
AEP	Lactose-Monohydrat	18198007	2
AHD	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291114	1
AHD	Lactose-Monohydrat	192364002	1
Alliance H.	Lactose-Monohydrat	C12H22011	1
Alliance Healthcare	Lactose-Monohydrat	10195101	2
Alliance	Lactose-Monohydrat	20004200007	1
Alte Apotheke	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Anzag / Noweda	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Anzag 29.11.12 ek:7,51	Lactose-Monohydrat	12139914	1
Anzag/Fragon	Lactose-Monohydrat	1005SLP	1
Anzag	Lactose-Monohydrat	12139915	5
Anzag	Lactose-Monohydrat	192364014	1
api-ident	Lactose-Monohydrat	17078312	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120614	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	120808	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	121119	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130115	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130729	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130911	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	130925	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131023	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131112	1
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131127	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	131218	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140113	3
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140206	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140220	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140310	2
Bahnhof-Apotheke	Lactose-Monohydrat	140630	1
Bahnhofsapotheke	Lactose-Monohydrat	140401	1
Bären Apotheke	Lactose-Monohydrat	16231206	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17000754	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17001199	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17001212	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	17078302	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	272680/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	274926	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275194/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	275225/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282648	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	282696/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	283992	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	284321/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	285087/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286354	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286697/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	286710	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288015/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	288927	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	289238	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	291464	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292982	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292983	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292995	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	292996	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293074	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	2932880	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293289	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293290	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293649	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293918/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	293970	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294154	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294184/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	294897/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295011/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295476	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295714	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	295715	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	300657	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3020165	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	303658	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	304755	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305227/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305336	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	305336/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306147	3
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306651/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306652	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306850	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306964	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306989	2
Bombastus	Lactose-Monohydrat	306990	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307444/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307543	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307573/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307702/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307741	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	3077410	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	307976/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308117/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308118/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	308438	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309351	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309413/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309508	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	309509/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310082/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310691	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310691/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310905	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310905/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	310912/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311280	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311280/0	1
Bombastus	Lactose-Monohydrat	311362/0	1
Caelo	Lactose-Monohydrat		2
Caelo	Lactose-Monohydrat	10071701	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	10195107	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1071302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1090216	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11014714	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11041801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1106022-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11079002	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	112192	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219207	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219208	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	11219216	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021502	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12021518	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	12041401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139901	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139908	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139909	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139910	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139912	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139914	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139915	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	12139920	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336801	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336814	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336815	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336816	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	12336820	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	123446test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123456	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123456test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12345test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1234test	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	12399107	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	123test	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	123Test	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	1301C005	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13081302	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104901	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104902	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104908	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3422310182	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104909-3453311172	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104910	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104911	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	13104912	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299101	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299102	12
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299103	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299107	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	13299108	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	1401003-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1402504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025601	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025603	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025604	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025608	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025615	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025616	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025619	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14025620	15
Caelo	Lactose-Monohydrat	140612	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140302	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140304	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140305	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140308	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140309	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14140312	14
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333501	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333502	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333503	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333508	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333509	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333511	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	143335114	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333513	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333514	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333518	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333520	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333521	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333525	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	14333528	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433502	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433510	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433518	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1433521	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1501017-01	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	15011701	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15081701	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	150903002	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1523614	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	152362	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236201	25
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236203	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236204	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236206	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236208	13
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236209	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236213	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236214	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236215	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236217	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236220	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	15236221	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	1526201	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1565555	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027701	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027702	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027703	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027704	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027705	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027706	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027707	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	16027708	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	1606025-01	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	1606025-1	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	160913PJK01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16091710	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	162310206	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231201	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231202	20
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231203	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231206	7
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231207	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231208	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	1623120803815470	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231211	26
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231212	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231213	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	162312135465	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231214	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	16231215	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	16321202	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17011301	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1703019-01	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	1703019-020	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078302	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078303	38
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078303-20180619Ma2	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078306	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078307	8
Caelo	Lactose-Monohydrat	17078312	25
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321001	36
Caelo	Lactose-Monohydrat	173210016	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321002	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321004	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321005	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	17321006	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1733008	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336002	16
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336005	12
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336007	39
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336008	19
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336009	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336013	18
Caelo	Lactose-Monohydrat	17336014	14
Caelo	Lactose-Monohydrat	1733609	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18169016P-191115-2	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	1818003	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18192001	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18196004	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198001	18
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198002	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198003	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198005	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198006	18
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198007	21
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198008	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198009	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198013	13
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198014	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198015	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198016	23
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198016P-191227-1	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198017	6
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198018	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	18198023	19
Caelo	Lactose-Monohydrat	19137601	16
Caelo	Lactose-Monohydrat	19137601P-200303-1	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	19137601P-200612-1	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	19137602	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	1922364001	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	192346002	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	19236009	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364001	5
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364002	13
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364003	11
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364008	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364009	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364011	14
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364012	14
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364014	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364015	9
Caelo	Lactose-Monohydrat	192364016	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	19236403	21
Caelo	Lactose-Monohydrat	20004200001	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	20004200003	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	20004200004	10
Caelo	Lactose-Monohydrat	20004200005	3
Caelo	Lactose-Monohydrat	20004200006	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	20004200009	4
Caelo	Lactose-Monohydrat	2000420004	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	20021411	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	200415HJK02	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2011901	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	201910028	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2051702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	21001507003	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lactose-Monohydrat	21001507005	2
Caelo	Lactose-Monohydrat	21071801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	21111813	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	220401LM	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23051501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	23101404	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	24011405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	26061801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	26071401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	27101702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	2901312210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30031503	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30081801	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	30101201	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3031501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3091405	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3121406	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3295	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	3788916	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	4313Q2210	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5011901	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5041702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	5061504	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6091301	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	6101702	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7031402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	7111402	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8021401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	8071501	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	9051401	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	9061803	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	C1023	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	s-100513-1	1
Caelo	Lactose-Monohydrat	Testmessung	1
Caeo/Noweda	Lactose-Monohydrat	1523204	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	18198023	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	18198002	2
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	18198008	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	18198014	2
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	18198017	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	19137601	3
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	192364003	3
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	192364012	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Lactose-Monohydrat	18198006	1
Caesar & Loretz GmbH/ J…	Lactose-Monohydrat	192364008	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Lactose-Monohydrat	18198002	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Lactose-Monohydrat	19137601	3
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Lactose-Monohydrat	192364002	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Lactose-Monohydrat	192364003	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Lactose-Monohydrat	192364014	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Lactose-Monohydrat	20004200005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge…	Lactose-Monohydrat	18198014	1
Caesar & Loretz GmbH/Gö…	Lactose-Monohydrat	18198007	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Lactose-Monohydrat	18198022	3
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Lactose-Monohydrat	192364016	3
Caesar & Loretz GmbH/No…	Lactose-Monohydrat	18198007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Lactose-Monohydrat	192364002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Lactose-Monohydrat	19137601	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Lactose-Monohydrat	192364016	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	14140311	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	17336007	3
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	17336009	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	17336013	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198001	7
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198002	11
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198003	3
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198006	4
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198007	5
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198008	3
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198013	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198014	5
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198016	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198018	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198023	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	19137601	3
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364001	1
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364002	5
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364003	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364008	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364009	3
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364011	5
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364012	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364014	4
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	192364015	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	19236403	3
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	20004200004	2
Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	20004200007	1
Caesar & Loretz Hilden	Lactose-Monohydrat	18198013	1
Caesar & Loretz Hilden	Lactose-Monohydrat	192364015	1
Caesar & Loretz Hilden	Lactose-Monohydrat	19236403	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Lactose-Monohydrat	18198006	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Lactose-Monohydrat	18198018	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Lactose-Monohydrat	192364009	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Lactose-Monohydrat	192364015	2
Caesar & Loretz/Noweda	Lactose-Monohydrat	15236204	1
Caesar & Loretz/Noweda	Lactose-Monohydrat	17336013	1
Caesar /phönix	Lactose-Monohydrat	13104901	2
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	1433520	1
Caesar u Loretz	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Caesar u. Loretz	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Cealo	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Cealo	Lactose-Monohydrat	16231202	1
cealo	Lactose-Monohydrat	1733002	1
Celo/Kehr	Lactose-Monohydrat	16231213	2
cesar&lorentz/Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Chiesi	Lactose-Monohydrat	16027708	1
Dr.Wolff/Noweda	Lactose-Monohydrat	14A30-B07-296182	1
Ebert u. Jacobi 18.0...	Lactose-Monohydrat	15236215	1
Edelweiss/Fiebig	Lactose-Monohydrat	279325290-0555	1
Edelweiss/Fiebig	Lactose-Monohydrat	293272062-0535	1
Edelweiss/Fiebig	Lactose-Monohydrat	294237160-1115	1
Edelweiss/Geibo	Lactose-Monohydrat	258710315-1203	1
Edelweiss	Lactose-Monohydrat	253292176-1124	1
Edelweiss	Lactose-Monohydrat	283256067-0930	1
Edelweiss	Lactose-Monohydrat	6886	1
Eigen	Lactose-Monohydrat	129I20	1
Eigen	Lactose-Monohydrat	129I21	1
Eigenherstellung/ Defek...	Lactose-Monohydrat	10112101	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	110913HJK01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40113HJK01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	40815HMS01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	60814HSA01	1
Eigenherstellung	Lactose-Monohydrat	70113HML01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1112020-02	2
EuRho	Lactose-Monohydrat	1301028-01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1501017-01	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1509030-02	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	1606025-02	1
EuRho	Lactose-Monohydrat	170301901	3
Eurho	Lactose-Monohydrat	1802002-01	2
EuRho	Lactose-Monohydrat	1909014-01	2
Euro OCT	Lactose-Monohydrat	1401003-01	3
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1013Q-02210	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	110602202	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1112020-02	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	130102801	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-01	8
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-02	12
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1301028-03	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-01	10
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140-1003-01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	140100302	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1401003-02	7
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	14025604	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	14025616	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15010	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150101701	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-01	11
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1501017-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-01	7
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	150903002	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1509030-02	7
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	15090-30-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	160602501	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-01	30
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1606025-02	4
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019-01	5
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1703019-02	6
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	17A11-B01-334251	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	180200201	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002-01	12
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1802002-03	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	180202-01	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	18082014A	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008-01	9
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008-02	8
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1812008-03	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1909014-01	21
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	1909014-02	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	200502601	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	2005026-01	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	2005026-0108597888	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	31102013A	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	3215A-02210	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	5123	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L101852618	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L101854417A545	1
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	L1237A4172	2
Euro OTC	Lactose-Monohydrat	UP250171017	1
Euro/Phönix	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Euro/Phönix	Lactose-Monohydrat	1909014-01	2
Euroo/Phoenix	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Europ Ots Pharma	Lactose-Monohydrat	1301028-02	3
Europ Ots Pharma	Lactose-Monohydrat	1401003-02	1
Europharm/Otto	Lactose-Monohydrat	1106022-01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	10726158	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	10751120	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11C29-N06	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	11L22-N03	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12/23-B02-287554	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C09-N04	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12C26-N05	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	12G27-N02	5
Fagron	Lactose-Monohydrat	13/23-B02-287554	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C005-278129	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C006-278128	6
Fagron	Lactose-Monohydrat	1301C007-278131	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C001-280388	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C002-280398	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1303C003-280390	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283332	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283334	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-287414	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291115	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13I23-B03-291116	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	13J23-B03-291114	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14140312	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333518	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14333525	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14A30-B07-296182	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B01-305666	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	14H27-B02-302033	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	4
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303437	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	15A19-B06-303439	8
Fagron	Lactose-Monohydrat	15H14-B03-314451	3
Fagron	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	1623123	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	16A05-B03	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17078302	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	17336007	2
Fagron	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	18B15-B06-353917	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	18B15-B06-35917	1
Fagron	Lactose-Monohydrat	282567/0	1
Fiebig	Lactose-Monohydrat	19236403	2
Finteler Apotheke	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Fragon	Lactose-Monohydrat	10706040	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt-Koller / Phoenix	Lactose-Monohydrat	5580/12120813	2
Gatt-Koller	Lactose-Monohydrat	1702456	1
GEHE am 17.06.2014	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Gehe/Caesar & Loretz GmbH	Lactose-Monohydrat	18198002	3
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-01	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	1112020-02	3
Gehe	Lactose-Monohydrat	1301028-02	2
Gehe	Lactose-Monohydrat	14025620	1
gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	16231211	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	17078303	2
GEHE	Lactose-Monohydrat	17321001	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	17321006	2
GEHE	Lactose-Monohydrat	17336005	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	17336008	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	17336014	2
Gehe	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Gehe	Lactose-Monohydrat	18198001	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	18198008	2
Gehe	Lactose-Monohydrat	18198014	1
GEHE	Lactose-Monohydrat	18198017	1
Kehr 15.09.2020	Lactose-Monohydrat	192364011	1
Kehr	Lactose-Monohydrat	17321004	1
L10	Lactose-Monohydrat	1606025-01	1
L12	Lactose-Monohydrat	1703019-01	1
L30	Lactose-Monohydrat	1703019-02	1
L30	Lactose-Monohydrat	1802002-01	1
Nachprüfung	Lactose-Monohydrat	3712Q-02210	1
Noweda/ Caesar&Loretz	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	14025601	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	16231215	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1703019-01	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1703019-02	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	17078303	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1802002-01	3
Noweda	Lactose-Monohydrat	1802002-02	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1812008-02	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1812008-03	1
Noweda	Lactose-Monohydrat	1909014-01	2
Noweda	Lactose-Monohydrat	L101854417A545	1
Otto Fischar GmbH	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Otto Geilenkirchen GmbH	Lactose-Monohydrat	18198007	2
otz pharma	Lactose-Monohydrat	130102802	1
Peter Kölln GmbH & Co K...	Lactose-Monohydrat	256549266-0636	1
Peter Kölln	Lactose-Monohydrat	229719241-0640	1
pharmachem	Lactose-Monohydrat	15236208	1
Phoenix 19.03.2014	Lactose-Monohydrat	13104909	1
Phoenix 19.1.2019	Lactose-Monohydrat	18198001	1
Phoenix 30.04.2014	Lactose-Monohydrat	13E23-B01-283332	1
Phoenix 7.11.19	Lactose-Monohydrat	1802002-01	3
Phoenix	Lactose-Monohydrat	1404PLV-1928	4
Phoenix	Lactose-Monohydrat	15A19-B06	3
Phoenix	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Phoenix	Lactose-Monohydrat	17336013	1
Phoenix	Lactose-Monohydrat	1909014-01	1
Phoenix	Lactose-Monohydrat	3194	1
Phönix 17.05.2019	Lactose-Monohydrat	1812008-01	3
Phönix 28.08.2019	Lactose-Monohydrat	1812008-02	2
Phönix	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	13299102	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Lactose-Monohydrat	14025616	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	16027701	1
phönix	Lactose-Monohydrat	16231202	1
PHÖNIX	Lactose-Monohydrat	16A05-B03-322529	2
Phönix	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	18198001	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	18198007	1
Phönix	Lactose-Monohydrat	192364012	1
Rondell Apotheke	Lactose-Monohydrat	1509030-01	2
Sanacorp,05.04.17, 5,96EUR	Lactose-Monohydrat	16231202	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	12336815	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104901	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13104909	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299102	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	13299108	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14025620	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333509	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	14333518	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	17078303	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	17321001	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	17321004	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	1802002	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	18198016	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	274600148-0724	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	274600148-0726	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	283259077-1133	2
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	283259077-1214	1
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	285739172-1842	2
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	285739172-1852	2
Sanacorp	Lactose-Monohydrat	285739172-1853	1
schubert / Phoenix	Lactose-Monohydrat	1334PLV-1775	1
siehe Protokoll	Lactose-Monohydrat	1606025-01	1
Spangropharm	Lactose-Monohydrat	91444379	1
vdl	Lactose-Monohydrat	1112020-01	2
Zentralapotheke Wetzlar	Lactose-Monohydrat	213L20	1

- 180 782 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 162 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lactose-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	430	0	133 271
Typ B	0	420	0	146 254
Typ C	0	1941	5	180 782

Die Substanz/Substanzgruppe *Lactose-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7431 % (> 99,5889 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20685	22460	5,61	64,24
21525	22460	7,26	61,78
21526	22460	8,37	60,65
21527	22460	6,71	61,08
21528	22460	7,37	61,70
21529	22460	5,60	63,55
21935	21935	0,00	69,57
22460	22460	0,00	68,22
22701	22701	0,00	67,78
24929	24929	0,00	70,79

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**L-Äpfelsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22357-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

L-Äpfelsäure; Acidum-(L)-malicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
L-Äpfelsäure	2	1	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Oxalsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	85,81	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22357	60	9346
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22612	40	20151106
Fagron	L-Äpfelsäure	15J09-B03-313987	22730	40	20151106
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	23107	40	20161117
Fagron	L-Äpfelsäure	16J06-B98-327269	23222	40	20161117

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	L-Äpfelsäure	17E23-B03-335458	23762	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit L-*Äpfelsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe L-*Äpfelsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22357	22357	0,00	126,37
22612	22357	6,51	125,33
22730	22357	4,62	124,35
23107	22357	3,70	125,36
23222	22357	4,06	125,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Leucin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20970-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Leucin; Leucinum; L-Leucin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Leucin	6	3	4

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Leucin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glycin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Isoleucin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Valin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Isoleucin	59,19	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Leucin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Leucin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Leucin	1302013-01	21612	60	20130320

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Leucin	1601032	22380	40	20160308*
Euro OTC	Leucin	2004006	25165	40	20200507*
Euro OTC	Leucin	2011008	25467	40	20201204*
Fagron	Leucin	13J09-N03	20970	40	1402431
Fagron	Leucin	15D09-B06-322249	23199	40	20151030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leucin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Leucin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Leucin	1708010	23607	40
Euro OTC	Leucin	1901008	24473	40
Euro OTC	Leucin	2203014	26041	40
Euro OTC	Leucin	2203014	26041SI	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Leucin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Leucin	1312032-01	1
Euro OTC	Leucin	1708010-01	2
Euro OTC	Leucin	700113	1
Fargon	Leucin	8160410903	1

- 182 723 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Leucin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Leucin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	5	0	182 723

Die Substanz/Substanzgruppe *Leucin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9000 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20970	20970	0,00	105,33
21612	25165	17,70	109,77
22380	22380	0,00	110,56
23199	25467	12,36	114,87
25165	25165	0,00	114,30
25467	25467	0,00	113,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Levocarnitin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20357-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Levocarnitin; L-Carnitin; Levocarnitivum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Levocarnitin	7	4	17

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	111,00	–
⋮	⋮	⋮
Valin	>50	82,22
Oxybutyninhydrochlorid	>50	144,60
Capsaicin	>50	183,32
Natriumcitrat	>50	199,04
Cyproteronacetat	>50	256,68
Prednicarbat, mikronisiert	>50	279,51
Pyridoxal-5-phosphat	>50	296,57
Methoxsalen	>50	315,11
Chininhydrochlorid	>50	381,38
Amitriptylinhydrochlorid	>50	450,32
Alfatradiol	>50	451,98
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	472,75
Norethisteronacetat	>50	476,34
Tetracain	>50	613,33
Heparin-Natrium	>50	850,23
Triclosan	>50	1389,30
Saccharose	>50	1956,39
Amifampridin	>50	2345,38

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Levocarnitin	1210029-01	20809	40	20121130

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Levocarnitin	2007040-01	25606	40	20201215
Euro OTC	Levocarnitin	2104006	25681	40	20210423*
Fagron	Levocarnitin	12H10-N07	20818	40	20120830
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21790	60	AR-15-FG-016322-01
Fagron	Levocarnitin	14A20-B11-290728	21968	60	AR-16-FG-005969-01
Fagron	Levocarnitin	15L04-B05-319229	23194	40	AR-17-FG-012937-01
Fagron	Levocarnitin	16L06-B03-338285	23919	40	20161227

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Levocarnitin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Levocarnitin	1303027-02	21648	60
Euro OTC	Levocarnitin	2203025	26087	40
Fagron	Levocarnitin	16F20-B01-326616	23402	40
Fagron	Levocarnitin	17K23-B01-345633	24009	40
Euro OTC	Levocarnitin	2203025	26087SI	20

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Denk	Levocarnitin	A04217	1
EuRho	Levocarnitin	2007040-01	1
Euro OTC	Levocarnitin	1303027	1
Euro OTC	Levocarnitin	1705006-01	1
Euro OTC	Levocarnitin	1808027-01	1
Euro OTC	Levocarnitin	200402401	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1608038-01	2
Euro OTC	Levocarnitin	L1705006-01	1
Euro OTC	Levocarnitin	L1801028-02	1
Euro OTC	Levocarnitin	L180802701	1
Fagron	Levocarnitin	13111701	1
Fagron	Levocarnitin	13G19-N12	2
Fagron	Levocarnitin	17K23-B01-346658	1
Fagron	Levocarnitin	19K08-F04	7
Fagron	Levocarnitin	19K08F04367748	2
Fagron	Levocarnitin	20B21-F01-370194	1
Fagron	Levocarnitin	20B21-F04	6
Fagron	Levocarnitin	9041504	1

- 182 696 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 604 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levocarnitin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	32	0	182 696

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Levocarnitin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20809	21790	29,10	201,34
20818	23194	30,77	209,71
21790	21790	0,00	198,94
21968	21968	0,00	188,10
23194	23194	0,00	192,76
23919	25681	24,14	202,66
25606	23194	30,10	211,80
25681	25681	0,00	177,25

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Levothyroxin-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21708-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Levothyroxin-Natrium; Levothyroxinum natrii

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Levothyroxin-Natrium	5	3	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Eosin gelblich	75,04	27,79
⋮	⋮	⋮
Dequaliniumchlorid	>50	60,58
Tannin	>50	89,28
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	113,45
Acetylsalicylsäure	>50	469,49
Dithranol	>50	510,39
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	555,30
Benzoesäure	>50	831,10

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-298322	21708	30	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-298322	21708SI	47	1506426
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-306102	21820	60	20140915
Fagron	Levothyroxin-Nat…	14E28-B05-306102	21820SI	53	20140915
Fagron	Levothyroxin-Nat…	18G27-B02-352032	24286	40	20180822
Fagron	Levothyroxin-Nat…	20D01-F05-370575	25438	40	2110083
Fagron	Levothyroxin-Nat…	20D01-F05-370575	25438SI	39	2110083
Fagron	Levothyroxin-Nat…	20J01-F07-374963	26080	40	20201112
Fagron	Levothyroxin-Nat…	20J01-F07-374963	26080SI	40	20201112

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 389 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 312 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 326 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	21I10-B10-217006	26068	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	16G25-B99-329080	23191SI	24
Fagron	Levothyroxin-Natrium	17J10-B05-348764	24176SI	30
Fagron	Levothyroxin-Natrium	18G27-B02-352032	24286SI†	32
Fagron	Levothyroxin-Natrium	20J01-F07-374963	25740	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	20J01-F07-374963	25740SI	40
Fagron	Levothyroxin-Natrium	21I10-B10-217006	26068SI	40

- 146 348 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 21 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Levothyroxin-Natrium	`17J10-B05-345570`	1
Fagron	Levothyroxin-Natrium	`16G25-B99-324827`	17
Fagron	Levothyroxin-Natrium	`20D01-F05-370575`	2
Fagron	Levothyroxin-Natrium	`20J01-F07-374963`	1

- 182 707 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Levothyroxin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	389	0	133 312
Typ B	0	326	0	146 348
Typ C	0	21	0	182 707

Die Substanz/Substanzgruppe *Levothyroxin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4576 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,1595 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 71,4286 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21708	21708	0,00	68,36
21820	25438	38,10	79,69
24286	25438	15,11	84,08
25438	25438	0,00	90,83
26080	25438	7,24	89,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lidocain**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20942-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lidocain; Lidocainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lidocain	8	10	310

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	126,11	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lidocain	13352411	21673	60	20131115
Caelo	Lidocain	180444	24031	40	20180419*
Euro OTC	Lidocain	1310023-01	21640	60	20131118
Euro OTC	Lidocain	1612021	22984	40	20170206*
Euro OTC	Lidocain	1911005	24928	40	20191129*
Euro OTC	Lidocain	2101035	25533	40	20210304*
Fagron	Lidocain	13H05-N05	20942	40	1401378
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	23019	40	20160728

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 420 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lidocain	162895	22768	40
Caelo	Lidocain	171831	23632	40
Caelo	Lidocain	190545	24530	40
Euro OTC	Lidocain	1603027	22526	40
Euro OTC	Lidocain	1801032	23960	40
Euro OTC	Lidocain	1902003	24475	40
Euro OTC	Lidocain	1905004	24610	40
Euro OTC	Lidocain	1908005	24847	40
Euro OTC	Lidocain	2006013	25244	40
Fagron	Lidocain	22C15-B17-216737	26134	40
Fagron	Lidocain	22C15-B17-216737	26134SI	20

- 146 254 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1194 Spektren von 524 *Apo-Ident*-Kunden aus 330 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 310 Chargen, 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	Lidocain	15332314	1
AHD	Lidocain	19054506	1
Alliance	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Allianz Healthcare	Lidocain	8565960	1
Alte Apotheke	Lidocain	16A28B06-321297	1
Anzag	Lidocain	12E30-N10	1
Caelo	Lidocain	11K17-N03	1
Caelo	Lidocain	12163802	2
Caelo	Lidocain	12163803	3
Caelo	Lidocain	12163804	2
Caelo	Lidocain	12163810	1
Caelo	Lidocain	12163811	4
Caelo	Lidocain	12163813	5
Caelo	Lidocain	122294405	1
Caelo	Lidocain	12294405	2
Caelo	Lidocain	12294408	2
Caelo	Lidocain	12294412	10
Caelo	Lidocain	133524	1
Caelo	Lidocain	13352403	1
Caelo	Lidocain	13352405	1
Caelo	Lidocain	13352406	1
Caelo	Lidocain	13352408	9
Caelo	Lidocain	13352411	6
Caelo	Lidocain	13352413	3
Caelo	Lidocain	13352414	2
Caelo	Lidocain	13352415	3
Caelo	Lidocain	13J30-B02-292221	1
Caelo	Lidocain	14299301	2
Caelo	Lidocain	14299303	2
Caelo	Lidocain	14299305	2
Caelo	Lidocain	1512003	1
Caelo	Lidocain	15212001	2
Caelo	Lidocain	15212002	3
Caelo	Lidocain	15212003	3
Caelo	Lidocain	15332302	5
Caelo	Lidocain	15332303	1
Caelo	Lidocain	15332305	2
Caelo	Lidocain	15332306	3
Caelo	Lidocain	15332309	2
Caelo	Lidocain	15332310	4
Caelo	Lidocain	15332314	2
Caelo	Lidocain	15A15-B01-304284	3
Caelo	Lidocain	15D23-B08	1
Caelo	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	15H-B07-318310	1
Caelo	Lidocain	16087702	1
Caelo	Lidocain	16087703	1
Caelo	Lidocain	16087704	8
Caelo	Lidocain	16087707	9
Caelo	Lidocain	16087708	1
Caelo	Lidocain	16087709	1
Caelo	Lidocain	16087710	2
Caelo	Lidocain	16087711	10
Caelo	Lidocain	16087712	7
Caelo	Lidocain	1608774	1
Caelo	Lidocain	160877708	1
Caelo	Lidocain	1612021-04	1
Caelo	Lidocain	16289502	9
Caelo	Lidocain	16289503	10
Caelo	Lidocain	16289504	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	16289507	2
Caelo	Lidocain	16289508	18
Caelo	Lidocain	1629508	1
Caelo	Lidocain	16A28-B06-320059	1
Caelo	Lidocain	16F21-806-333787	1
Caelo	Lidocain	16F21-B06-323670	1
Caelo	Lidocain	16F21-B06-326631	1
Caelo	Lidocain	16F21-B06-328421	3
Caelo	Lidocain	1718308	1
Caelo	Lidocain	17183102	2
Caelo	Lidocain	17183103	8
Caelo	Lidocain	17183105	1
Caelo	Lidocain	17183106	1
Caelo	Lidocain	17183108	8
Caelo	Lidocain	17183109	6
Caelo	Lidocain	17348502	5
Caelo	Lidocain	17348503	15
Caelo	Lidocain	17348503P-190516-5	1
Caelo	Lidocain	1783109	2
Caelo	Lidocain	17G03-B08	1
Caelo	Lidocain	17G03B08338286	1
Caelo	Lidocain	17G03-B08-341306	3
Caelo	Lidocain	17G03B08341308	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-343250	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-347473	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-347475	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-350543	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-353247	1
Caelo	Lidocain	17K23-B04-353427	1
Caelo	Lidocain	18041812	1
Caelo	Lidocain	1804404	1
Caelo	Lidocain	1804410	1
Caelo	Lidocain	1804413	2
Caelo	Lidocain	18044402	5
Caelo	Lidocain	18044404	8
Caelo	Lidocain	18044405	6
Caelo	Lidocain	18044408	7
Caelo	Lidocain	18044410	12
Caelo	Lidocain	18044412	2
Caelo	Lidocain	18044413	16
Caelo	Lidocain	18044414	1
Caelo	Lidocain	18044415	6
Caelo	Lidocain	180444404	1
Caelo	Lidocain	190545001	12
Caelo	Lidocain	19054503	13
Caelo	Lidocain	19054503P-190909-3	1
Caelo	Lidocain	19054505	7
Caelo	Lidocain	19054506	17
Caelo	Lidocain	19054507	2
Caelo	Lidocain	192758001	3
Caelo	Lidocain	192758002	1
Caelo	Lidocain	192758004	5
Caelo	Lidocain	192758005	9
Caelo	Lidocain	1954503	1
Caelo	Lidocain	19f27-b01-363506	1
Caelo	Lidocain	20003343002	1
Caelo	Lidocain	20003343004	2
Caelo	Lidocain	20003343006	1
Caelo	Lidocain	20003343008	2
Caelo	Lidocain	20003343010	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocain	20003343014	1
Caelo	Lidocain	20004099001	11
Caelo	Lidocain	200409900100	1
Caelo	Lidocain	20C13-F04-369814	1
Caelo	Lidocain	20H13-F04-3734909	1
Caelo	Lidocain	5111201	1
Caelo	Lidocain	8629595	1
Caelo	Lidocain	9205916	2
Caelo	Lidocain	9205919	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Lidocain	18044405	1
Caesar & Loretz GmbH /E	Lidocain	18044413	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Lidocain	192758004	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Lidocain	20004099001	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Lidocain	19054505	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Lidocain	20003343004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Lidocain	18044410	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Lidocain	192758005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Lidocain	20003343004	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Lidocain	20004099001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Lidocain	19054505	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	12294412	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	18044408	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	18044410	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	18044414	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	18044415	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	190545001	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	19054503	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	19054506	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	192758003	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	192758004	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	20003343002	3
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	20003343004	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	20003343008	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	20003343011	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocain	20004099001	2
Caesar & Loretz Hilden	Lidocain	19054506	1
Caesar&Loretz GmbH	Lidocain	16289502	1
Caesar&Loretz,Phönix,06...	Lidocain	15332314	1
Cealo	Lidocain	17348503	1
Ebert-Jacobi	Lidocain	16289504	1
Euro OTC	Lidocain	1310023-02	3
Euro OTC	Lidocain	1603027-01	2
Euro OTC	Lidocain	1603027-02	1
Euro OTC	Lidocain	1612021-01	4
Euro OTC	Lidocain	161202102	2
Euro OTC	Lidocain	1612021-02	6
Euro OTC	Lidocain	1612021-03	4
Euro OTC	Lidocain	1612021-04	6
Euro OTC	Lidocain	17348503	1
Euro OTC	Lidocain	17K23B04345215	1
Euro OTC	Lidocain	17K23-B04-347473	1
Euro OTC	Lidocain	190200301	1
Euro OTC	Lidocain	1902003-01	4
Euro OTC	Lidocain	1905004-01	1
Euro OTC	Lidocain	1908005-01	13
Euro OTC	Lidocain	1908005-02	3
Euro OTC	Lidocain	1911005-01	1
Euro OTC	Lidocain	2006013-01	1
Euro OTC	Lidocain	2101035-01	3
Euro OTC	Lidocain	LDB/116106	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagro/Gehe	Lidocain	15a15b01304284	1
Fagron	Lidocain		2
Fagron	Lidocain	1014I-07006	1
Fagron	Lidocain	1113M-03584	1
Fagron	Lidocain	1116E-07006	1
Fagron	Lidocain	118J23-B02-359239	1
Fagron	Lidocain	11C09-N07	2
Fagron	Lidocain	11D28-N12	1
Fagron	Lidocain	11K17-N03	1
Fagron	Lidocain	12/21-N06	3
Fagron	Lidocain	12C08-N11	2
Fagron	Lidocain	12E30-N10	8
Fagron	Lidocain	12h16_n05	1
Fagron	Lidocain	12h16-N05	1
Fagron	Lidocain	12H16-n05	1
Fagron	Lidocain	12H16-N05	5
Fagron	Lidocain	12I21N06	1
Fagron	Lidocain	12I21-N06	3
Fagron	Lidocain	12K13-N01	1
Fagron	Lidocain	1330-B02-287641	1
Fagron	Lidocain	13B27-N04	8
Fagron	Lidocain	13E28-B40-289433	1
Fagron	Lidocain	13H05-N05	10
Fagron	Lidocain	13H05-N050171/245	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02	6
Fagron	Lidocain	13J30-b02-287639	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287640	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-287641	6
Fagron	Lidocain	13j30B02292219	1
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292219	2
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292220	2
Fagron	Lidocain	13J30-B02-292221	5
Fagron	Lidocain	14E13-B05	2
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295549	4
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295550	2
Fagron	Lidocain	14E13-B05-295552	3
Fagron	Lidocain	15A15-B01	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304282	5
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304283	2
Fagron	Lidocain	15A15B01304284	1
Fagron	Lidocain	15A15-B01-304284	10
Fagron	Lidocain	15D23-B08	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08_309882	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08_312058	1
Fagron	Lidocain	15d23-b08-309882	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-309882	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-31058	1
Fagron	Lidocain	15D23B08311708	1
Fagron	Lidocain	15D23-B08-311708	1
Fagron	Lidocain	15d23-b08-312058	2
Fagron	Lidocain	15D23-B08-312058	11
Fagron	Lidocain	15h27-b05-318310	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07	1
Fagron	Lidocain	15H27-B07-315483	2
Fagron	Lidocain	15H27-B07-316784	2
Fagron	Lidocain	15H27-B07-318310	5
Fagron	Lidocain	1612021-01	1
Fagron	Lidocain	16289508	1
Fagron	Lidocain	16A28B06320059	1
Fagron	Lidocain	16A28-B06-320059	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	16A28-B06320079	1
Fagron	Lidocain	16A28-B06-320079	1
Fagron	Lidocain	16F21	2
Fagron	Lidocain	16F21-B06	7
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323669	5
Fagron	Lidocain	16F21-B06-323670	18
Fagron	Lidocain	16F21B06325934	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-325934	2
Fagron	Lidocain	16F21-B06-327232	3
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	8
Fagron	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-329589	1
Fagron	Lidocain	16F21B06332251	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	6
Fagron	Lidocain	16F21-B06-332253	1
Fagron	Lidocain	16F21B06333787	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-333787	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-333788	1
Fagron	Lidocain	16f21-b06-335659	1
Fagron	Lidocain	16F21-B06-335659	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08	5
Fagron	Lidocain	17G03-B08-337576	2
Fagron	Lidocain	17G03-B08-338284	1
Fagron	Lidocain	17g03-b08-338286	1
Fagron	Lidocain	17G03-B08-338286	6
Fagron	Lidocain	17G03-B08-339445	2
Fagron	Lidocain	17G03-B08-341306	5
Fagron	Lidocain	17G03-B08-341308	5
Fagron	Lidocain	17G03-B08-343251	4
Fagron	Lidocain	17G23-B04-350541	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04	16
Fagron	Lidocain	17K23-B04-343250	6
Fagron	Lidocain	17K23-B04-345215	10
Fagron	Lidocain	17K23-B04-345948	3
Fagron	Lidocain	17K23B04347473	2
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347473	7
Fagron	Lidocain	17K23B04347474	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347474	4
Fagron	Lidocain	17k23-b04-347475	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-347475	9
Fagron	Lidocain	17k23-b04-349366	1
Fagron	Lidocain	17K23B04350189	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350189	5
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350541	8
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350542	2
Fagron	Lidocain	17K23-B04-350543	12
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353247	7
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353427	7
Fagron	Lidocain	17K23-B04-3534274	1
Fagron	Lidocain	17K23B04353428	1
Fagron	Lidocain	17K23-B04-353428	7
Fagron	Lidocain	17K23-B04-355709	12
Fagron	Lidocain	17K23-B04-355750	1
Fagron	Lidocain	18/23-B02-359237	1
Fagron	Lidocain	18J23-B02	6
Fagron	Lidocain	18J23-B02_359237	1
Fagron	Lidocain	18J23-B02-3557018	1
Fagron	Lidocain	18J23-B02-355708	4
Fagron	Lidocain	18J23-B02356573	1
Fagron	Lidocain	18J-23-B02-356573	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	18J23-B02-35673	1
Fagron	Lidocain	18j23-B02-359237	1
Fagron	Lidocain	18J23-B02-359237	4
Fagron	Lidocain	18J23-B02-359238	3
Fagron	Lidocain	18J23B02359239	1
Fagron	Lidocain	18J23-B02-359239	22
Fagron	Lidocain	18j23bo2359239	1
Fagron	Lidocain	190981109	1
Fagron	Lidocain	19F27-B01	15
Fagron	Lidocain	19F27-B01363500	1
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363500	6
Fagron	Lidocain	19F27-B01-3635006	1
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363501	14
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363502	10
Fagron	Lidocain	19f27b01363504	1
Fagron	Lidocain	19F27-b01-363504	1
Fagron	Lidocain	19F27-B01363504	1
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363504	7
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363505	7
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363506	13
Fagron	Lidocain	19F27-B01-363511	1
Fagron	Lidocain	19F27-Bo1-363504	2
Fagron	Lidocain	19F27-BO1-363506	1
Fagron	Lidocain	20C13-F04	2
Fagron	Lidocain	20C13-F04-3698105	1
Fagron	Lidocain	20C13-F04-3698106	1
Fagron	Lidocain	20C13-F04-369814	3
Fagron	Lidocain	20C13-F04-369815	5
Fagron	Lidocain	20C13-F04-369816	9
Fagron	Lidocain	20H13-F03	3
Fagron	Lidocain	20H13-F04	2
Fagron	Lidocain	20H13-F04-3734907	1
Fagron	Lidocain	20H13-f04-373497	1
Fagron	Lidocain	20H13-F04-373497	4
Fagron	Lidocain	20H13-F04-373499	1
Fagron	Lidocain	20ht3-f04-373497	1
Fagron	Lidocain	20L11-F01	4
Fagron	Lidocain	20L11-F01_376357	1
Fagron	Lidocain	20L11-F01-376356	1
Fagron	Lidocain	20l11-f01-376357	1
Fagron	Lidocain	20L11-f01-376357	1
Fagron	Lidocain	20L11-F01-376357	1
Fagron	Lidocain	214U-03584	1
Fagron	Lidocain	21B10-B07	1
Fagron	Lidocain	21B10-B07-213330	1
Fagron	Lidocain	21B10-B07-213578	1
Fagron	Lidocain	21f08b14216888	1
Fagron	Lidocain	369816	1
Fagron	Lidocain	5122014A	1
Fagron	Lidocain	515M-07006	1
Fagron	Lidocain	5742	1
Fagron	Lidocain	6J23-No2	1
Fagron	Lidocain	700412-0002	1
Fagron	Lidocain	700412-0004	1
Fagron	Lidocain	71-18	1
Fagron	Lidocain	8J23-B02-3592391	1
Fagron	Lidocain	B01-3635001	1
Fagron	Lidocain	B01-3635002	1
Fagron	Lidocain	B01-3635004	1
Fagron	Lidocain	B01-3635006	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocain	B07-318310	1
Fagron	Lidocain	F04-3698106	2
Fagron	Lidocain	F04-3734907	1
Fagron	Lidocain	F04-3734909	1
Fagron	Lidocain	LDB/116049	1
Fagron	Lidocain	LDB/117049	1
Fagron	Lidocain	LDB/117093	4
Fagron	Lidocain	LDB/118066	2
Fagron	Lidocain	LDB/119043	2
Fargon/ Sanacorp Lübeck	Lidocain	18J23-B02-359237	1
Fargon/AHD	Lidocain	17K23-B04-353428	1
Fargon/AHD	Lidocain	18J23-B02-359238	1
Fargon/Noweda	Lidocain	17K23-B04-350543	1
Fargon/Phoenix	Lidocain	13H05-N05	3
Fargon	Lidocain	12E30-N10	1
Fargron	Lidocain	14E13-B05-295552	1
Faron/Alliance	Lidocain	16F21-B06-323670	2
Fragon/ Gehe	Lidocain	19F27-B01-363502	1
Gatt-Koller	Lidocain	1900471	1
GEHE 02.12.2014	Lidocain	13J30-B02-292220	1
Gehe Kassel	Lidocain	14E13-B05-295550	1
Gehe	Lidocain	12H16-N05	1
Gehe	Lidocain	13B27-N04	1
Gehe	Lidocain	14E13-B05-295552	1
GEHE	Lidocain	16289503	1
Gehe	Lidocain	16F21-B06-323670	1
GEHE	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Gehe	Lidocain	17G03-B08-338286	2
Gehe	Lidocain	17K23-B04-355709	1
GEHE	Lidocain	18044405	1
Gehe	Lidocain	18J23-B02-359239	1
Gehe	Lidocain	19054505	2
Gehe	Lidocain	20C13F04369816	1
GUMO	Lidocain	19F27-B01-3635006	2
Gutenberg-Apotheke	Lidocain	13J30-B02	1
Henry Lamotte Oils GmbH	Lidocain		1
Kehr	Lidocain	16F21-B06-328421	1
Kehr	Lidocain	16F21-B06-332251	1
Kehr	Lidocain	17G03-B08-338284	1
LaVita	Lidocain	15H27-B07-318310	1
Moehs BCN S.L. / Noweda	Lidocain	15332305	1
Nachprüfung von Juni 2018	Lidocain	12C08-N11	1
Noweda	Lidocain	10129901	1
Noweda	Lidocain	12H16-N05	3
Noweda	Lidocain	12H16-No5	1
Noweda	Lidocain	16F21-B06	1
Noweda	Lidocain	17K23-B04-347473	1
Noweda	Lidocain	17K23-B04-350542	1
Noweda	Lidocain	18044402	1
Noweda	Lidocain	18J23-B02-355708	3
Noweda	Lidocain	19054503	1
Noweda	Lidocain	192758005	1
Pharmachem	Lidocain	17K23-B04-350541	1
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain		2
PHOENIX 22.08.2014	Lidocain	13J30-B02-287640	1
PHOENIX 30.04.2014	Lidocain	13H05-N05	2
Phoenix	Lidocain	15332305	1
phoenix	Lidocain	17348503	1
Phoenix	Lidocain	17K23-B04-350543	1
Phoenix	Lidocain	17K23-B05-345948	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Lidocain	18J23-B02-359238	1
Phoenix	Lidocain	1905004-01	1
Phoenix	Lidocain	19054504	1
Phoenix	Lidocain	19f27-b01	1
Phoenix	Lidocain	20003343004	1
Phoenix	Lidocain	20004099001	1
Phoenix	Lidocain	20c13-f04-369815	1
Phoenix	Lidocain	20h13-f03-373501	1
Phönix Gotha	Lidocain	15A15-B01-304284	1
Phönix	Lidocain	13352405	1
Phönix	Lidocain	13B27-N04	1
Phönix	Lidocain	17K23-B04-343250	1
Phönix	Lidocain	17K23-B04-345215	1
Phönix	Lidocain	17K23-B04-347475	1
Phönix	Lidocain	19F27-B01-363505	1
Phönix	Lidocain	2006013-01	1
Phönix	Lidocain	200860209	1
Rondell Apotheke	Lidocain	15332304	1
Sanacorp	Lidocain	12H16-N05	1
Sanacorp	Lidocain	12I21-N06	1
Sanacorp	Lidocain	1603027-02	1
Sanacorp	Lidocain	17183109	1
Sanacorp	Lidocain	17K23-B04-350542	1
Swati Spentose / Gehe	Lidocain	18J23-B02-359237	1
Swati Spentose / Gehe	Lidocain	19F27-B01-363500	1
Swati Spentose / Gehe	Lidocain	B01-3635001	1
Swati Spentose Pvt Ltd....	Lidocain	B2185	1
SWATI/Noweda	Lidocain	LDB/119024	1

- 181 534 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 295 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	420	0	146 254
Typ C	0	1185	9	181 534

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,2462 % (> 98,9950 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20942	20942	0,00	163,84
21640	24031	12,19	162,87
21673	24031	29,09	164,91
22984	22984	0,00	162,17
23019	22984	6,35	161,87
24031	24031	0,00	163,98
24928	24928	0,00	162,66
25533	25533	0,00	161,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lidocainhydrochlorid-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20093-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lidocainhydrochlorid-Monohydrat; Lidocaini hydrochloridum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	7	9	393

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bupivacainhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prilocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	156,58	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Lidocainhydrochl…	12135511	20882	40	AR-15-FG-008867-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Lidocainhydrochl…	172923	23807	40	20171122*
Euro OTC	Lidocainhydrochl…	1403025-02	21613	60	20140516
Euro OTC	Lidocainhydrochl…	1411010	21770	60	20150126*
Euro OTC	Lidocainhydrochl…	1907012	24776	40	20190801*
Euro OTC	Lidocainhydrochl…	2201026	26028	40	20220321*
Fagron	Lidocainhydrochl…	20C18-B02-196984	25446	40	20200324

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 380 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	162222	22771	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	152995	22772	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	172048	23687	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20001694	25626	40
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	21002505	25852	50
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024	22702	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015	22980	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031	24326	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034	25572	40
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2201026	26028SI†	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 294 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2703 Spektren von 847 *Apo-Ident*-Kunden aus 410 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 390 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
01.07.14	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343004	1
08597954	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	1
A.H.D.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
ACM	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	KNC0625J17	1
ACM	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	KNC1247J15	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292308	2
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292311	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292313	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179904	1
AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179910	1
ALH/EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
ALH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Alliance health	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14B12-B03-292214	1
Allianz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292308	1
Alte Apotheke	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	2
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14B12-B03-292214	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	2
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-03	2
Apoident /Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	2
Apo-Ident, Phönix, 7.11…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
apoident/AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Audor Pharma	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215301	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	6
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Bombastus	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180831-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…		1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1017Q-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320704	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320707	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320717	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	10320719	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11091203	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302902	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302904	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302905	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11302906	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	116037	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	120203501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12021503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135503	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135504	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135508	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135509	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135511	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176101	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176102	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176103	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176109	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1230817/160602402	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13(1808031-01)	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118802	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118803	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118808	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118811	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118812	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343001	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343002	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343003	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343004	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343007	12
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343008	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343011	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343012	17
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343014	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343015	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343016	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343017	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343019	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-02	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14110101	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14254001	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303131	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303133	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01-316805	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-03	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1515I-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1517-B01-315828	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1521304	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215201	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215301	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215302	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215303	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215304	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215308	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215309	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215310	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215311	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215312	7
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	152951602714117	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1529906	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299502	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299503	11
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299506	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299509	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299513	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299514	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299516	11
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299816	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15117-B01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1603027-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	20
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602403	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-03	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160719LC	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16083001	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16101407	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015_02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-05	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16120515-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222202	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222203	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222206	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222207	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222208	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222214	13
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222215	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	168020-0003	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322144	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204803	14
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	31
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204810	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292301	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292302	6
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292304	27
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292304907012-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292305	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292307	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292308	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292310	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292311	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292313	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292316	3
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1729308	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1729311	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1729313	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1792304	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1792313	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17A16-B07	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18041501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	12
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1814U-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179904	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179905	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179906	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179910	8
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179911	11
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179912	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179913	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179914	5
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179915	12
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179917	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179922	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179922/P-06091922	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179923	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179924	9
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179924P-200319-12	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1819914	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1879904	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-347316	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-355046	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1912M-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1913103	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350002	13
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350004	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350005	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350007	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350008	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350010	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135102	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	36
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135104	16
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004307001	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451001	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451002	10
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451004	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451008	4
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2021903	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2051301	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20C18-B02-196984	2
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	21002505003	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-03	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	22042003	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	23011403	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	24071401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	25091202	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	26041401	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	26051802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	26071303	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	280501	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	28111812	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	29081503	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	3071711	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4051703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4111302	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4111703	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	5113E-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	5211E-01775	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	6121706	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	812-16001	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	AKD14	1
Caelo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/118024	1
Caerlo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	1
Caesar & Lorenz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222208	1
Caesar & Lorenz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179923	2
Caesar & Lorenz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135104	1
Caesar & Lorenz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2273185	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	1
Caesar & Loretz GmbH/ AEP	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350002	1
Caesar & Loretz GmbH/ S…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350002	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451002	3
Caesar & Loretz GmbH/Ge…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179914	1
Caesar & Loretz GmbH/Gö…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179914	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350010	1
Caesar & Loretz GmbH/sa…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451002	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343002	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215201	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222203	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292311	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179903	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179904	4
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179905	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179906	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179911	3
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179912	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179914	3
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179916	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179922	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179923	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350002	7
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350004	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350005	2
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350007	1
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350010	8
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	4
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135104	4
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451002	6
Caesar & Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004451004	4
Caesar & Loretz/Anzag d…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179906	1
Caesar & Loretz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	2
Caesar u Loretz	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343017	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215303	1
Caesar&Loretz GmbH/ San…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118803	2
Caeser und Loretz GmbH	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	181799023	1
Caleo/ Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	1
Caolo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13343008	1
Ensbona/ Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
EuRho / Alliance	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	1
EuRho / Alliance	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
EuRho / Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-04	1
EuRho/ Jenne	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	1
Eurho/ Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Eurho/ Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	2
EuRho/ Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	1
EuRho/ Sana	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	1
EuRho/ VDL	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	1
EuRho/AHD	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	1
EuRho/Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	2
EuRho/Jenne	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
EuRho/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	2
EuRho/Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
EuRho/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	2
EuRho/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
EuRho/Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	1
EuRho/Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	3
EuRho/VDL	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	2
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-01	3
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140302501	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-02	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	4
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	2
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201502	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18008031	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	2
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Eurho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-03	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	EuRho	1
EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH720023	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…		4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1004040-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1010024-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1066024-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1103034-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-01	5
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-02	7
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1140917/160602403	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202034-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035/02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-01	24
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	120203502	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	35
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	11
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-1	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12020351612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1401010-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140302501	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	21
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140302502	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-02	15
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	140415A	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101001	4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	38
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01Mg25g	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101002	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-02	25
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-02Mg50g	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14110101-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-2	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	150502301	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	70
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	21
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-03	16
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	150523-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1512015-04	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1600024-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16006024-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606021-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024_02	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602401	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	64
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160602402	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	73
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-03	22
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-1	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	160624-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16112015-01	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16112015-04	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612012015-04	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015	6
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015_01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201501	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	50
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201502	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	69
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	22
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201504	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	36
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-05	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-14	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1618015-02	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	168020	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	170612182	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	171106LHC/1606024-03	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204803	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204810	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180220L/1612015-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18080031	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180803-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031	5
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180803101	4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	110
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01Retest	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180803102	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	81
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	180803103	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	36
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-04	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18908031-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012	2
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012_01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	190701201	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	124
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	190701202	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	77
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	58
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	190701204	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-04	30
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-1	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-12	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-42	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-62	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	190720107	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19097012-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	197012-09	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20131010-4	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101031-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	15
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	18
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-03	7
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2201026-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2213U01775	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	23081601	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2805016-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2810029-01	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2886	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	991011	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	ldh/116023	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116023	3
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/118024	4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/719007	4
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/720023	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDHI719007	1
Euro OTC	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LID-20-11-001	2
Euro/ Anzag	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-03	1
Euro/ Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Euro/ Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	2
Euro/ Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Euro/ Jenne	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Euro/Alliance Healthcare	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	150523-01	1
Euro/Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	3
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101010-01	1
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	1
Euro/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Euro/Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Euro	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	2
Europ Ots Pharma	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	1
EuroPharm	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Europharm	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	4
EuroPharm	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	1
Fagon	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01-316805	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11H18-N01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	11L09-N09	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12c05-N02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12C05-N02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12E14-N04	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12H09-N08	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13218-B11	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13F07N06	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13F07-N06	7
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13L18-B11-286901	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14/20-B05	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1420-b05-303	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14B12-B03-292214	9
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14e13-b06-294973	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14e13-b06-294975	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14E13-B06-294975	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J07-B04-299433	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J07-B04-299434	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-b05	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303131	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14j20-b05-303133	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J20-B05-303133	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-b01-315828	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01316805	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01-316805	7
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-01	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1517-801	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1517-B01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215311	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299513	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299516	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15I17-B01-315828	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15I17-b01-316805	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15I17-B01-316805	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	161201501	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	168020-0001	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-319230	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322144	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16c09-b03-322145	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322145	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16J24-B15-329421	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17A16-B07	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17A16-B07-331959	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17A16-B07-333010	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17G10-B08-342287	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17G10-B08-346659	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17G10-BO8-346659	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03_355046	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-347316	5
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-348590	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-348748	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-352117	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-353035	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-354288	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-355046	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18B23-B03-355381	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19E22-B01-1914608	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19E22-B01-191467	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19E22-B01-191468	7
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19J16-B02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19J16-B02-196983	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19j16-b02-196985	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19J16-B02-196993	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19J16-BO2-196983	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20A31-B06	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20A31-B06-196986	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20A31-B06-2005105	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20A31-B06-200515	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20C18B02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20C18-B02	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20C18-B02-196984	4
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20e28-b04-201268	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20E28-B04-201302	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	218I-01775	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	21A12-B04-203052	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	21C05-B05-210126	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	21I17-B03	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	21I17-B03-213769	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	4612Q-01775	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	812-16001	3
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	8F26-N07	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	9B3M1L2Fo118	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	9E08-N03	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	B01-1914608	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	B02-1969803	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116023	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116037	2
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/117022	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/117049	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/118024	1
Fagron	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/119022	1
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15/17-B01-316805	1
Fargon GmbH & Co.KG	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322144	2
Fargon	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20C18-B02-196948	1
fargon	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	720005	1
Fiebig 04.7.13 EK 4,54	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12135511	1
Fiebig	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Fiebig	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	1
Fiebig	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20C18-B02-196984	1
Finze	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-01	1
Frago/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	6108-05-0	1
Gatt-Koller	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1801084	1
Gehe amax	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292308	1
Gehe amax	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	1
Gehe/Euro	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1190313	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12C05-N02	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101002	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215304	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299513	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299516	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	2
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222207	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222214	1
GEHE	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292312	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179904	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350002	2
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116023	1
Gehe	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/719007	1
Geibo/EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1515023-01	1
Geibo/Euro 29.8.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	1
GMP Konform	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20A31-B06	1
Hänseler	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…		3
Hedinger/Ebert	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	1
Jenne	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	1
Kehr/EuRho	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Kehr	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
Klenk	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	2
kögl	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1803832	1
Konduskar/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Krieger	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-04	1
L10	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
L10	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
L12	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-02	1
L12	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	2
Lamotte/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1622207	1
Mahendra Chem./ Phönix …	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Mahendra Chem./Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023	1
Mahendra Chem.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Moehns BCN, S.L.	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	191350002	1
Moehs Catalana, S.L./Ph…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…		1
Noweda 04.12.2019	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	907012-01	1
Noweda 23.10.2019	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Noweda/Eurho 18,01,21 E…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	1
Noweda/EuRo	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1108017-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	141101002	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-05	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222207	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222214	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1812015-04	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179904	2
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012_02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	1
Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2273185	1
Noweda_31.07.2019	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	1
Otto Geilenkirchen Aachen	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	20004307001	1
Phoenix 03.12.2018	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
PHOENIX 17.06.2014	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	1
Phoenix 26.02.2014	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118814	1
PHOENIX am 12.02.2014	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-02	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-02	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16C09-B03-322144	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	3
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-03	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	3
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-04	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19e22-b01-191467	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	200122101	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	200562306	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	1
Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	3238	1
Phönix Gotha	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-02	1
Phönix/apo ident	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-03	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	12176103	1
phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1505023-03	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	2
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-01	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1612015-03	1
phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	16222207	2
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-01	3
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	4
PHÖNIX	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-02	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	190701203	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	2
Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	B02-1969804	1
Rondell Apotheke	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215308	1
sana	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-02	1
Sana	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-03	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1202035-01	3
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	13118807	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1403025-01	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1411010-01	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	14J07-B04-299434	2
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	150502302	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215309	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15215312	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	15299513	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17204804	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292307	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	17292313	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-02	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179911	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	18179914	1
Sanacorp	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	19135103	5
siehe Protokoll	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Swati / Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Swati /Nowreda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-03	1
Swati Spentose Private/…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1808031-01	1
swati spentose private/…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	210103401	1
Swati Spentose Private/…	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1907012-04	1
Swati Spentose Private	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-01	1
Swati Spentose Private	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	2101034-02	1
Swati/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/116007	1
SWATI/Noweda	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH719007	1
SWATI/Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/719007	6
SWATI/Phoenix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/720023	3
SWATI/Phönix	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	LDH/719007	1
Swati	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-01	1
Symbiotica	Lidocainhydrochlorid-Monohyd…	1606024-02	1

- 180 025 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 219 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	380	0	146 294
Typ C	0	2697	6	180 025

Die Substanz/Substanzgruppe *Lidocainhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7780 % (> 99,6670 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20882	20882	0,00	194,05
21613	23807	9,35	189,56
21770	21770	0,00	200,16
23807	23807	0,00	195,30
24776	24776	0,00	203,97
25446	21770	11,18	206,35
26028	26028	0,00	213,65

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lithiumorotat-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21055-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lithiumorotat-Monohydrat; Lithii orotas monohydricim

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lithiumorotat-Monohydrat	6	4	1

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	96,38	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Lithiumorotat-Mo…	2009002	25404	40	20201020*
Euro OTC	Lithiumorotat-Mo…	2102007	25523	40	20210222*
Fagron	Lithiumorotat-Mo…	13J04-N01	21055	40	1405616
Fagron	Lithiumorotat-Mo…	13I09-B04-290311	21688	60	20130927
Fagron	Lithiumorotat-Mo…	15F25-B01-315219	22502	40	20150716
Fagron	Lithiumorotat-Mo…	18K21-B01-363417	25063	40	20181231

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Lithiumorotat-Monohydrat	2002030	25146	40
Euro OTC	Lithiumorotat-Monohydrat	2110013	25882	50
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	16D15-B08-321402	23269	40
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	18A19-B12-347442	24111	40
Euro OTC	Lithiumorotat-Monohydrat	2110013	25882SI	10

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Lithiumorotat-Monohydrat	`13J04-N01`	1
Pfannenschmidt	Lithiumorotat-Monohydrat	`ORL00212`	1

- 182 726 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lithiumorotat-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	2	0	182 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Lithiumorotat-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9004 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21055	21055	0,00	192,11
21688	21055	5,91	189,80
22502	21055	8,52	190,70
25063	25523	5,67	190,26
25404	25404	0,00	187,00
25523	25523	0,00	187,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lysinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20385-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lysinhydrochlorid; L-Lysinhydrochlorid; Lysini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lysinhydrochlorid	8	5	3

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Argininhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ornithinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Levocarnitin	94,41	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1611021	22865	40	20161202*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009	23698	40	20170922*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030	24123	40	20180611*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	2003009	25128	40	20200403*
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	2010008	25459	40	20201124*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	2105002	25675	40	20210527*
Fagron	Lysinhydrochlorid	15B09-B06-304170	21963	60	20150220
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	21983	60	AR-16-FG-005856-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Lysinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1603011	22527	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1902008	24622	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1907038	24809	40
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	2006008	25352	40
Fagron	Lysinhydrochlorid	12B14-N08	20735	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1708009-01	2
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1805030-01	1
Euro OTC	Lysinhydrochlorid	1907038-01	1
Fagron	Lysinhydrochlorid	14H20-B03-301894	1

- 182 723 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lysinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	160	40	146 474
Typ C	0	5	0	182 723

Die Substanz/Substanzgruppe *Lysinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	80,0000 % (> 78,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9000 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21963	21983	6,68	200,03
21983	21983	0,00	207,87
22865	22865	0,00	190,89
23698	23698	0,00	199,84
24123	24123	0,00	190,44
25128	25128	0,00	201,85
25459	25459	0,00	183,86
25675	25675	0,00	130,96

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Macrogol 1500**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20112-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 1500; Macrogolum 1500; Polyaethylenglycolum 1500

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Macrogol 1500	7	6	36

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Lauromacrogol 400	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Macrogol 4000	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Macrogol 4000	43,65	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Macrogol 1500	12324607	20977	40	1403323
Caelo	Macrogol 1500	17120001	23241	40	20170519
Caelo	Macrogol 1500	171200	23291	40	20170519*
Caelo	Macrogol 1500	21003420001	25988	40	20220103
Caelo	Macrogol 1500	21003420001	25988SI	30	20220103

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Macrogol 1500	1508002	21948	60	20150810*
Euro OTC	Macrogol 1500	1604005	22544	40	20160512*
Euro OTC	Macrogol 1500	2009003	25302	40	20200916*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 371 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 1500	172221	23625	40
Caelo	Macrogol 1500	182290	24350	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1705004	23423	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1705036	23440	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1711032	23898	40
Euro OTC	Macrogol 1500	1806015	24147	40

- 146 434 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 72 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500*.
- 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
ACM / Herba	Macrogol 1500	KN-0826/10	1
Caelo	Macrogol 1500	10105901	1
Caelo	Macrogol 1500	11071309	1
Caelo	Macrogol 1500	12109409	1
Caelo	Macrogol 1500	13140901	1
Caelo	Macrogol 1500	13140902	2
Caelo	Macrogol 1500	13140906	1
Caelo	Macrogol 1500	14072409	1
Caelo	Macrogol 1500	14072412	1
Caelo	Macrogol 1500	15120007	1
Caelo	Macrogol 1500	1513101	1
Caelo	Macrogol 1500	15413101	1
Caelo	Macrogol 1500	15413104	1
Caelo	Macrogol 1500	15413105	5
Caelo	Macrogol 1500	15413111	2
Caelo	Macrogol 1500	16138407	1
Caelo	Macrogol 1500	17120001	3
Caelo	Macrogol 1500	17120002	2
Caelo	Macrogol 1500	17120009	1
Caelo	Macrogol 1500	17120011	2
Caelo	Macrogol 1500	17120012	3
Caelo	Macrogol 1500	18045703	1
Caelo	Macrogol 1500	1812905	1
Caelo	Macrogol 1500	18129503	1
Caelo	Macrogol 1500	18129505	1
Caelo	Macrogol 1500	18129506	1
Caelo	Macrogol 1500	18229002	2
Caelo	Macrogol 1500	18229004	2
Caelo	Macrogol 1500	19233501	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 1500	19233502	1
Euro OTC	Macrogol 1500	1103017-02	4
Euro OTC	Macrogol 1500	1206005-01	5
Euro OTC	Macrogol 1500	1304023-01	7
Euro OTC	Macrogol 1500	1406004-01	2
Euro OTC	Macrogol 1500	1503026-01	4
Gehe	Macrogol 1500	14072409	1
Krieger	Macrogol 1500	1712002	1
phoenix	Macrogol 1500	18229004	1
Phönix	Macrogol 1500	14072402	1

- 182 656 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 585 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 1500* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	330	0	133 371
Typ B	0	239	1	146 434
Typ C	0	70	2	182 656

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 1500* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,2222 % (> 93,0556 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20977	20977	0,00	64,46
21948	21948	0,00	89,22
22544	22544	0,00	119,22
23241	23291	10,68	56,08
23291	23291	0,00	56,45
25302	25302	0,00	67,69
25988	23291	6,23	54,46

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 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Macrogol 4000**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20690-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Macrogol 4000; Macrogolum 4000; Polyaethylenglycolum 4000

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Unterscheidung von Macrogol 6000: Macrogol 4000 kann nicht sicher gegen Macrogol 6000 abgegrenzt werden, dieses ist jedoch in Deutschland zur Zeit nicht im Handel zu beziehen. Bitte entscheiden Sie, ob eine ergänzende Prüfung für Sie sinnvoll erscheint.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Macrogol 4000	14	24	432

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Lauromacrogol 400	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Macrogol 1500	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Macrogolglycerolhydroxystearat 40	anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Macrogol 1500	35,42	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Macrogol 4000	12074116	20690	40	1401164

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Macrogol 4000	12318019	20975	40	1403322
Caelo	Macrogol 4000	12361502	21065	40	20130107
Caelo	Macrogol 4000	13356616	21357	40	20131107
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004	21841	60	0000010550
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031	21903	60	20150914*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605012	22567	40	20160606*
Euro OTC	Macrogol 4000	1605025	22570	40	20160603*
Euro OTC	Macrogol 4000	1702003	23174	40	20170301*
Euro OTC	Macrogol 4000	1711016	23902	40	20171214*
Euro OTC	Macrogol 4000	2009016	25414	40	20200928*
Euro OTC	Macrogol 4000	2104009	25713	50	20210624*
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	21886	60	AR-16-FG-004020-01
Fagron	Macrogol 4000	16F10-B04-325645	23021	40	20160822

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 630 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 133 071 Spektren aus insgesamt 2455 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 980 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 24 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	11172433	20692	40
Caelo	Macrogol 4000	170686	23280	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	171190	23282	40
Caelo	Macrogol 4000	172081	23657	40
Caelo	Macrogol 4000	173039	23825	40
Caelo	Macrogol 4000	181974	24227	40
Caelo	Macrogol 4000	182154	24229	40
Caelo	Macrogol 4000	182448	24352	40
Caelo	Macrogol 4000	183153	24360	40
Caelo	Macrogol 4000	190093	24564	40
Caelo	Macrogol 4000	191756	24743	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1609018	22791	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1701007	22983	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1705019	23433	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1707026	23537	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1804001	24089	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1803029	24094	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1810003	24339	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1902009	24463	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1907002	24798	40
Euro OTC	Macrogol 4000	1911027	25073	40
Euro OTC	Macrogol 4000	2007005	25326	40
Euro OTC	Macrogol 4000	2109002	25820	50
Fagron	Macrogol 4000	22A15-B06-216742	26071	40
Fagron	Macrogol 4000	22A15-B06-216742	26071SI	10

- 145 694 Spektren aus insgesamt 2897 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1542 Spektren von 438 *Apo-Ident*-Kunden aus 439 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 432 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Macrogol 4000	KNC0366J15	2
AHC	Macrogol 4000	19000679007	1
AHD	Macrogol 4000	11H11-B05340782	1
AHD	Macrogol 4000	14L12-B06-301991	2
AHD	Macrogol 4000	15G15B07-313592	1
AHD	Macrogol 4000	16K25-B02-330527	3
AHD	Macrogol 4000	17208106	1
AHD	Macrogol 4000	17E02-B03	1
AHD	Macrogol 4000	17E02-B03-335507	3
AHD	Macrogol 4000	17K06-B05	2
AHD	Macrogol 4000	17K06-B05-345076	1
AHD	Macrogol 4000	18G30-B01	2
AHD	Macrogol 4000	18G30-B01-352394	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Macrogol 4000	19000679005	1
AHD	Macrogol 4000	20001517005	1
Alliance Healthcare	Macrogol 4000	12361512	2
Alliance	Macrogol 4000	18215403	1
Alliance	Macrogol 4000	2109002-01	2
ANZAG 15.05.2014	Macrogol 4000	13356616	1
Anzag	Macrogol 4000	17068603	1
Bombastus	Macrogol 4000	13136016	1
caedo	Macrogol 4000	17303902	2
Caelo	Macrogol 4000		1
Caelo	Macrogol 4000	1010023-02	1
Caelo	Macrogol 4000	1030517	1
Caelo	Macrogol 4000	11172303	1
Caelo	Macrogol 4000	1131117/16358107	1
Caelo	Macrogol 4000	1172404	1
Caelo	Macrogol 4000	1180513	1
Caelo	Macrogol 4000	1200617/16368105	1
Caelo	Macrogol 4000	12074102	1
Caelo	Macrogol 4000	12074109	3
Caelo	Macrogol 4000	12074114	1
Caelo	Macrogol 4000	12074116	3
Caelo	Macrogol 4000	12149108	1
Caelo	Macrogol 4000	12149113	2
Caelo	Macrogol 4000	12318011	1
Caelo	Macrogol 4000	12318019	1
Caelo	Macrogol 4000	12318027	1
Caelo	Macrogol 4000	1234	1
Caelo	Macrogol 4000	12345	1
Caelo	Macrogol 4000	1234Test	1
Caelo	Macrogol 4000	12361502	3
Caelo	Macrogol 4000	12361506	3
Caelo	Macrogol 4000	12361512	2
Caelo	Macrogol 4000	12361513	3
Caelo	Macrogol 4000	12361518	3
Caelo	Macrogol 4000	123test	1
Caelo	Macrogol 4000	123Test	1
Caelo	Macrogol 4000	1260917/16358105	1
Caelo	Macrogol 4000	13081501	1
Caelo	Macrogol 4000	13136001	3
Caelo	Macrogol 4000	13136003	3
Caelo	Macrogol 4000	13136009	3
Caelo	Macrogol 4000	13136010	1
Caelo	Macrogol 4000	13136011	4
Caelo	Macrogol 4000	1316003	1
Caelo	Macrogol 4000	13335102	1
Caelo	Macrogol 4000	13335106	1
Caelo	Macrogol 4000	13335107	1
Caelo	Macrogol 4000	13335120	1
Caelo	Macrogol 4000	13356601	4
Caelo	Macrogol 4000	13356602	3
Caelo	Macrogol 4000	13356609	1
Caelo	Macrogol 4000	13356611	2
Caelo	Macrogol 4000	13356616	1
Caelo	Macrogol 4000	13356617	6
Caelo	Macrogol 4000	13356621	1
Caelo	Macrogol 4000	1401708	1
Caelo	Macrogol 4000	14061705	5
Caelo	Macrogol 4000	14061707	4
Caelo	Macrogol 4000	14061708	9
Caelo	Macrogol 4000	14061713	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	14180503	1
Caelo	Macrogol 4000	14180504	1
Caelo	Macrogol 4000	14180508	2
Caelo	Macrogol 4000	14180511	2
Caelo	Macrogol 4000	14180520	4
Caelo	Macrogol 4000	14180522	1
Caelo	Macrogol 4000	14180524	1
Caelo	Macrogol 4000	14180525	3
Caelo	Macrogol 4000	14196007	1
Caelo	Macrogol 4000	14196013	1
Caelo	Macrogol 4000	14196017	1
Caelo	Macrogol 4000	143526	1
Caelo	Macrogol 4000	14352606	2
Caelo	Macrogol 4000	14352607	2
Caelo	Macrogol 4000	14352608	1
Caelo	Macrogol 4000	14352611	2
Caelo	Macrogol 4000	14352613	5
Caelo	Macrogol 4000	14352614	1
Caelo	Macrogol 4000	14352618	1
Caelo	Macrogol 4000	14J03-B07-304700	3
Caelo	Macrogol 4000	1508031-02	1
Caelo	Macrogol 4000	15159502	3
Caelo	Macrogol 4000	15159504	3
Caelo	Macrogol 4000	15159514	4
Caelo	Macrogol 4000	15159515	4
Caelo	Macrogol 4000	15159516	1
Caelo	Macrogol 4000	1517003	1
Caelo	Macrogol 4000	15225001	1
Caelo	Macrogol 4000	15225003	4
Caelo	Macrogol 4000	15225013	1
Caelo	Macrogol 4000	15335001	10
Caelo	Macrogol 4000	15335002	3
Caelo	Macrogol 4000	15335003	6
Caelo	Macrogol 4000	15335004	1
Caelo	Macrogol 4000	15335007	4
Caelo	Macrogol 4000	1535004	1
Caelo	Macrogol 4000	15376503	3
Caelo	Macrogol 4000	15376515	1
Caelo	Macrogol 4000	15376518	1
Caelo	Macrogol 4000	15376519	1
Caelo	Macrogol 4000	15406301	9
Caelo	Macrogol 4000	15406302	2
Caelo	Macrogol 4000	15406303	3
Caelo	Macrogol 4000	15406306	2
Caelo	Macrogol 4000	16023903	5
Caelo	Macrogol 4000	16023904	4
Caelo	Macrogol 4000	16023905	4
Caelo	Macrogol 4000	16023907	1
Caelo	Macrogol 4000	160912M	1
Caelo	Macrogol 4000	161017M/15406304	1
Caelo	Macrogol 4000	161202M/16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	16152001	16
Caelo	Macrogol 4000	16152002	2
Caelo	Macrogol 4000	16152003	4
Caelo	Macrogol 4000	16267305	9
Caelo	Macrogol 4000	16267307	16
Caelo	Macrogol 4000	16267308	3
Caelo	Macrogol 4000	16267308/170227M	1
Caelo	Macrogol 4000	16267311	6
Caelo	Macrogol 4000	16308902	11

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	16308904	7
Caelo	Macrogol 4000	16308905	3
Caelo	Macrogol 4000	16308907	11
Caelo	Macrogol 4000	16308908	4
Caelo	Macrogol 4000	16358101	2
Caelo	Macrogol 4000	16358106	2
Caelo	Macrogol 4000	16358107	1
Caelo	Macrogol 4000	16358107/1111217	1
Caelo	Macrogol 4000	170105M16152004	1
Caelo	Macrogol 4000	170324M/16267308	1
Caelo	Macrogol 4000	17035603	2
Caelo	Macrogol 4000	17035604	4
Caelo	Macrogol 4000	17035606	12
Caelo	Macrogol 4000	17035607	5
Caelo	Macrogol 4000	17035608	1
Caelo	Macrogol 4000	170504M/16308906	1
Caelo	Macrogol 4000	170529M/16267308	1
Caelo	Macrogol 4000	170612M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	17068603	4
Caelo	Macrogol 4000	170710M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	170817M/17035603	1
Caelo	Macrogol 4000	170928M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000	171103M/17119002	1
Caelo	Macrogol 4000	17119001	2
Caelo	Macrogol 4000	17119005	2
Caelo	Macrogol 4000	171211M/17119003	1
Caelo	Macrogol 4000	17185601	2
Caelo	Macrogol 4000	1720103	1
Caelo	Macrogol 4000	17208103	13
Caelo	Macrogol 4000	17208104	23
Caelo	Macrogol 4000	17208105	2
Caelo	Macrogol 4000	17208106	2
Caelo	Macrogol 4000	1720813	1
Caelo	Macrogol 4000	17303901	18
Caelo	Macrogol 4000	17303902	9
Caelo	Macrogol 4000	17303903	1
Caelo	Macrogol 4000	17303905	1
Caelo	Macrogol 4000	17337901	6
Caelo	Macrogol 4000	17337902/1250418	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/1300518	1
Caelo	Macrogol 4000	17337902/2190218	1
Caelo	Macrogol 4000	17337906	1
Caelo	Macrogol 4000	177337906	1
Caelo	Macrogol 4000	18106101	2
Caelo	Macrogol 4000	18106103	5
Caelo	Macrogol 4000	18106104	6
Caelo	Macrogol 4000	18106105	34
Caelo	Macrogol 4000	18106106	9
Caelo	Macrogol 4000	18106109	5
Caelo	Macrogol 4000	18106110	4
Caelo	Macrogol 4000	18215403	4
Caelo	Macrogol 4000	18215404	5
Caelo	Macrogol 4000	18215405	2
Caelo	Macrogol 4000	18244802	18
Caelo	Macrogol 4000	18244803	11
Caelo	Macrogol 4000	18244805	14
Caelo	Macrogol 4000	18244806	4
Caelo	Macrogol 4000	18244809	2
Caelo	Macrogol 4000	18315301	16
Caelo	Macrogol 4000	18315302	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	18315303	13
Caelo	Macrogol 4000	18315304	6
Caelo	Macrogol 4000	18315305	8
Caelo	Macrogol 4000	18315307	20
Caelo	Macrogol 4000	190000679004	1
Caelo	Macrogol 4000	19000379004	1
Caelo	Macrogol 4000	1900067007	1
Caelo	Macrogol 4000	190006790006	1
Caelo	Macrogol 4000	19000679004	8
Caelo	Macrogol 4000	19000679005	10
Caelo	Macrogol 4000	19000679006	10
Caelo	Macrogol 4000	19000679007	18
Caelo	Macrogol 4000	19000679009	5
Caelo	Macrogol 4000	1900067909	1
Caelo	Macrogol 4000	1900679005	1
Caelo	Macrogol 4000	19009302	4
Caelo	Macrogol 4000	19009303	5
Caelo	Macrogol 4000	19009305	6
Caelo	Macrogol 4000	19009308	3
Caelo	Macrogol 4000	19009312	2
Caelo	Macrogol 4000	19009313	1
Caelo	Macrogol 4000	19009314	3
Caelo	Macrogol 4000	19090801	1
Caelo	Macrogol 4000	19090804	1
Caelo	Macrogol 4000	190920	1
Caelo	Macrogol 4000	19142401	17
Caelo	Macrogol 4000	19142402	9
Caelo	Macrogol 4000	19142403	18
Caelo	Macrogol 4000	19142404	4
Caelo	Macrogol 4000	19142407	1
Caelo	Macrogol 4000	19175603	6
Caelo	Macrogol 4000	19175604	4
Caelo	Macrogol 4000	19175605	5
Caelo	Macrogol 4000	19175606	15
Caelo	Macrogol 4000	19175607	4
Caelo	Macrogol 4000	192227702	1
Caelo	Macrogol 4000	192277002	5
Caelo	Macrogol 4000	19227701	8
Caelo	Macrogol 4000	19227702	17
Caelo	Macrogol 4000	19227703	7
Caelo	Macrogol 4000	20001303003	3
Caelo	Macrogol 4000	20001303007	1
Caelo	Macrogol 4000	2000151003	1
Caelo	Macrogol 4000	20001517003	13
Caelo	Macrogol 4000	20001517004	4
Caelo	Macrogol 4000	20001517005	7
Caelo	Macrogol 4000	20001517006	14
Caelo	Macrogol 4000	20001517009	1
Caelo	Macrogol 4000	20002443003	2
Caelo	Macrogol 4000	20002443004	9
Caelo	Macrogol 4000	20002443005	7
Caelo	Macrogol 4000	20002443006	2
Caelo	Macrogol 4000	20002443007	7
Caelo	Macrogol 4000	20002443008	3
Caelo	Macrogol 4000	20002443009	6
Caelo	Macrogol 4000	20002443010	12
Caelo	Macrogol 4000	20002494004	1
Caelo	Macrogol 4000	20003397002	12
Caelo	Macrogol 4000	20003397003	2
Caelo	Macrogol 4000	20003397004	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Macrogol 4000	20003397005	3
Caelo	Macrogol 4000	20003397007	7
Caelo	Macrogol 4000	20003397009	5
Caelo	Macrogol 4000	20003397010	7
Caelo	Macrogol 4000	20003397011	3
Caelo	Macrogol 4000	20003397012	3
Caelo	Macrogol 4000	20003397014	2
Caelo	Macrogol 4000	20003827001	1
Caelo	Macrogol 4000	20003827006	1
Caelo	Macrogol 4000	20003882001	3
Caelo	Macrogol 4000	20003882002	3
Caelo	Macrogol 4000	20003882003	4
Caelo	Macrogol 4000	20003882005	2
Caelo	Macrogol 4000	200691307	1
Caelo	Macrogol 4000	21001845001	1
Caelo	Macrogol 4000	21001845002	2
Caelo	Macrogol 4000	21001850005	1
Caelo	Macrogol 4000	21001850007	4
Caelo	Macrogol 4000	21001852008	1
Caelo	Macrogol 4000	23061505	1
Caelo	Macrogol 4000	28111706	1
Caelo	Macrogol 4000	30041803	1
Caelo	Macrogol 4000	39393137	1
Caelo	Macrogol 4000	3940608	1
Caelo	Macrogol 4000	4123585	1
Caelo	Macrogol 4000	5041701	1
Caelo	Macrogol 4000	5406301	1
Caelo	Macrogol 4000	9061805	1
Caelo	Macrogol 4000	90908	1
Caelo	Macrogol 4000	IntCh217002	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Macrogol 4000	20001517003	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Macrogol 4000	18315307	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Macrogol 4000	19000679007	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Macrogol 4000	19175606	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Macrogol 4000	18315307	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Macrogol 4000	19142401	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Macrogol 4000	19009302	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Macrogol 4000	19000679007	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Macrogol 4000	20003882002	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Macrogol 4000	21001845001	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Macrogol 4000	19009302	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Macrogol 4000	19000679005	3
Caesar & Loretz GmbH/An...	Macrogol 4000	19227703	2
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Macrogol 4000	20001517003	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Macrogol 4000	19000679004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Macrogol 4000	19142401	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Macrogol 4000	20001303003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Macrogol 4000	20001517003	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Macrogol 4000	19000679004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Macrogol 4000	20002443008	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Macrogol 4000	20003397012	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Macrogol 4000	20002443008	2
Caesar & Loretz GmbH/ph...	Macrogol 4000	19090804	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Macrogol 4000	18106105	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Macrogol 4000	20003397002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Macrogol 4000	20003397012	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	14180520	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	17337911	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18244802	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18244803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18244806	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18315301	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18315302	5
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18315303	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	18315307	4
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19000679004	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19000679006	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19000679007	9
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19009302	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19009303	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19009305	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19009308	9
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19009313	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19142401	6
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19142402	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19142407	4
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19175605	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19175606	9
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19175607	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	192277002	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19227702	7
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	19227703	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20001517003	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20001517006	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20001517009	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20002443005	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20002443007	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20002443008	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20002443010	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20003397002	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20003397004	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20003397007	3
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20003397012	4
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20003397013	2
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20003882001	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	20003882002	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	21001850005	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	21001852006	1
Caesar & Loretz GmbH	Macrogol 4000	F16-3740901	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Macrogol 4000	19000679007	1
Caesar&Loretz GmbH/ San…	Macrogol 4000	17068603	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Macrogol 4000	14196017	1
Calo, Hilden/ Phönix	Macrogol 4000	19142401	1
calo	Macrogol 4000	17303902	1
Cealo/Gehe	Macrogol 4000	16023907	1
DIV GH	Macrogol 4000	13/12	1
EuRho	Macrogol 4000	1206009-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1005011-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1202040-02	2
Euro OTC	Macrogol 4000	130502002	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1305020-02	4
Euro OTC	Macrogol 4000	140701001	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1507004-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1508031-02	1
Euro OTC	Macrogol 4000	15159515	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1707026-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1711016-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	17303905	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1808003-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Macrogol 4000	1808003-02	4
Euro OTC	Macrogol 4000	180803-02	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1810003-01	1
Euro OTC	Macrogol 4000	18315307	1
Euro OTC	Macrogol 4000	1902009-01	3
Euro OTC	Macrogol 4000	1911027-01	10
Euro OTC	Macrogol 4000	2007005-01	5
Euro OTC	Macrogol 4000	2009016-01	2
Facron	Macrogol 4000	7022014C	1
Fagron	Macrogol 4000	10022015A	1
Fagron	Macrogol 4000	10022015B	1
Fagron	Macrogol 4000	1112M-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	123Test	1
Fagron	Macrogol 4000	12F13-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	12F29-NO1	1
Fagron	Macrogol 4000	12I20-n03	1
Fagron	Macrogol 4000	12L10-N06	2
Fagron	Macrogol 4000	13356608	1
Fagron	Macrogol 4000	13A10-N01	1
Fagron	Macrogol 4000	13B20N01	1
Fagron	Macrogol 4000	13B20-N01	2
Fagron	Macrogol 4000	13E22-N03	6
Fagron	Macrogol 4000	13F12N09	1
Fagron	Macrogol 4000	13F12-N09	1
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N08	2
Fagron	Macrogol 4000	13G19-N14	1
Fagron	Macrogol 4000	13I17-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	13I30-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	13L30-B31	1
Fagron	Macrogol 4000	13l30-N03	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03B01	1
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289602	3
Fagron	Macrogol 4000	14A03-B01-289605	1
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06	1
Fagron	Macrogol 4000	14D14-B06-293453	2
Fagron	Macrogol 4000	14G15-B07-295632	1
Fagron	Macrogol 4000	14G21-B04-296899	1
Fagron	Macrogol 4000	14J03-B07300840	1
Fagron	Macrogol 4000	14J03-B07-300840	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-_b07-300522	1
Fagron	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	2
Fagron	Macrogol 4000	14L12-B06	1
Fagron	Macrogol 4000	15/29-B01-318038	2
Fagron	Macrogol 4000	15092014A	1
Fagron	Macrogol 4000	15376510	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302761	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08B03302762	1
Fagron	Macrogol 4000	15A08-B03-302762	3
Fagron	Macrogol 4000	15b03-b08-304701	1
Fagron	Macrogol 4000	15B13-B04-305461	3
Fagron	Macrogol 4000	15G15-B07	1
Fagron	Macrogol 4000	15G15-B07-313592	2
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-314037	2
Fagron	Macrogol 4000	15H10-B04-31407	1
Fagron	Macrogol 4000	15I29-B01-318038	1
Fagron	Macrogol 4000	160514a	1
Fagron	Macrogol 4000	16102013A	1
Fagron	Macrogol 4000	16152002	1
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320060	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 4000	16a20-b15-320652	8
Fagron	Macrogol 4000	16A20-B15-320652	6
Fagron	Macrogol 4000	16F10-B04-324270	1
Fagron	Macrogol 4000	16K25-B02-330527	2
Fagron	Macrogol 4000	17012014A	1
Fagron	Macrogol 4000	17E02-B03-335507	1
Fagron	Macrogol 4000	17E02-B03-335526	3
Fagron	Macrogol 4000	17H11-B05-39499	1
Fagron	Macrogol 4000	17I11-B01-341774	2
Fagron	Macrogol 4000	17K06-B05-345076	2
Fagron	Macrogol 4000	17K06-B05345096	1
Fagron	Macrogol 4000	17K06-B05-345096	2
Fagron	Macrogol 4000	1803029-01	2
Fagron	Macrogol 4000	18082014C	1
Fagron	Macrogol 4000	18D10-B04-349676	1
Fagron	Macrogol 4000	18G30-B01	2
Fagron	Macrogol 4000	18G30-B01-345096	1
Fagron	Macrogol 4000	18K01-B01	1
Fagron	Macrogol 4000	18K01-B01-355299	1
Fagron	Macrogol 4000	19142403	1
Fagron	Macrogol 4000	19B06-B04	1
Fagron	Macrogol 4000	19B06-B04-359646	1
Fagron	Macrogol 4000	19B06-B04-359656	1
Fagron	Macrogol 4000	19G17-B03-363522	1
Fagron	Macrogol 4000	19H08-B03-364385	1
Fagron	Macrogol 4000	19H28-F07	1
Fagron	Macrogol 4000	19H28-F07-3643908	1
Fagron	Macrogol 4000	19H28-F07-364398	2
Fagron	Macrogol 4000	19H28-fo7-364388	1
Fagron	Macrogol 4000	19J28-F03	3
Fagron	Macrogol 4000	19J28-F03-366720	2
Fagron	Macrogol 4000	20002443007	1
Fagron	Macrogol 4000	20092014A	1
Fagron	Macrogol 4000	20122013C	1
Fagron	Macrogol 4000	2022015A	1
Fagron	Macrogol 4000	20803-F03-369765	1
Fagron	Macrogol 4000	20B03-F03	2
Fagron	Macrogol 4000	20B03-F03-369411	3
Fagron	Macrogol 4000	20B03-F03-369765	2
Fagron	Macrogol 4000	20E19-F01	1
Fagron	Macrogol 4000	20E19-F01-3718706	1
Fagron	Macrogol 4000	20-E19-F01-371877	1
Fagron	Macrogol 4000	20H21-F16	1
Fagron	Macrogol 4000	20H21-F16-374092	2
Fagron	Macrogol 4000	20K16-F05	1
Fagron	Macrogol 4000	20K16-F05-376031	3
Fagron	Macrogol 4000	20K16-F05-376034	1
Fagron	Macrogol 4000	21052015A	1
Fagron	Macrogol 4000	2122013a	1
Fagron	Macrogol 4000	2122013b	1
Fagron	Macrogol 4000	21B23-F01-377361	2
Fagron	Macrogol 4000	22062015A	1
Fagron	Macrogol 4000	22122014A	1
Fagron	Macrogol 4000	2215I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	25082014A	1
Fagron	Macrogol 4000	26052014A	1
Fagron	Macrogol 4000	26082013A	1
Fagron	Macrogol 4000	28052014B	1
Fagron	Macrogol 4000	280913C	2
Fagron	Macrogol 4000	2818A-02103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 4000	290714c	1
Fagron	Macrogol 4000	2OBO3-FO3	2
Fagron	Macrogol 4000	30092014B	1
Fagron	Macrogol 4000	3032014B	1
Fagron	Macrogol 4000	30B03	1
Fagron	Macrogol 4000	3114I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	3217M-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	505201C	1
Fagron	Macrogol 4000	701014	1
Fagron	Macrogol 4000	701014-0006	3
Fagron	Macrogol 4000	8012015A	1
Fagron	Macrogol 4000	8062015B	1
Fagron	Macrogol 4000	8062015C	1
Fagron	Macrogol 4000	914I-02103	1
Fagron	Macrogol 4000	F03-3667200	1
Fagron	Macrogol 4000	F07-3643808	1
Fiebig	Macrogol 4000	13356601	1
Fiebig	Macrogol 4000	14180506	1
Fiebig	Macrogol 4000	15159514	1
Fiebig	Macrogol 4000	16152001	1
Fiebig	Macrogol 4000	16308907	1
Fiebig	Macrogol 4000	17035607	1
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	16308907	2
Finteler Apotheke	Macrogol 4000	17035607	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1420/04152915	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1420/04153415	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1802391	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	1804126	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	2792/07153315	1
Gatt-Koller	Macrogol 4000	4643/01170417	2
Gehe / EuRho	Macrogol 4000	1803029-01	1
GEHE 14.04.2014	Macrogol 4000	13356608	2
Gehe	Macrogol 4000	14K03-B07-300522	1
Gehe	Macrogol 4000	15159514	3
Gehe	Macrogol 4000	16267307	1
Gehe	Macrogol 4000	16308907	1
Gehe	Macrogol 4000	17208104	1
GEHE	Macrogol 4000	18106109	1
Gehe	Macrogol 4000	19009303	1
Gehe	Macrogol 4000	19142401	1
Gehe	Macrogol 4000	19175607	1
Gehe	Macrogol 4000	20001517003	2
Gepepharm/ Gehe	Macrogol 4000	1508031-02	1
Gutenberg-Apotheke	Macrogol 4000	13356609	1
Hedinger	Macrogol 4000	13G19-NO8	1
Henry Lamotte Oils GMBH	Macrogol 4000	16267308/170127M	1
Henry Lamotte/AHD	Macrogol 4000	17303901	1
Henry Lamotte	Macrogol 4000	1213test	1
Kehr	Macrogol 4000	16308907	1
Kehr	Macrogol 4000	18106105	1
KÖGL	Macrogol 4000	1900232	1
Macgol 4000	Macrogol 4000	16267308	2
Macgol 4000	Macrogol 4000	16F10-B04	1
Nachprüfung	Macrogol 4000	14A03-B01-289605	1
Nachtestung-Verlängerung	Macrogol 4000	17/17	1
Noveda	Macrogol 4000	18315307	1
Noweda	Macrogol 4000	12361502	2
Noweda	Macrogol 4000	12361512	1
Noweda	Macrogol 4000	13136003	1
Noweda	Macrogol 4000	17303902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Macrogol 4000	17E02-B03-335526	1
Noweda	Macrogol 4000	18106109	2
Noweda	Macrogol 4000	18315303	1
Noweda	Macrogol 4000	19H08-B03-364385	1
Noweda	Macrogol 4000	20001517003	1
Phoenix	Macrogol 4000	12258901	1
Phoenix	Macrogol 4000	16023905	1
Phoenix	Macrogol 4000	18315307	2
Phoenix	Macrogol 4000	19175606	1
Phönix	Macrogol 4000	1202040-02	1
phönix	Macrogol 4000	1502031-02	1
phönix	Macrogol 4000	1535007	1
phönix	Macrogol 4000	15406302	1
phönix	Macrogol 4000	16023904	1
phönix	Macrogol 4000	1605012-01	1
phönix	Macrogol 4000	1701007-01	3
Phönix	Macrogol 4000	1707026-01	1
PHÖNIX	Macrogol 4000	19000679007	1
Phönix	Macrogol 4000	19142401	1
Phönix	Macrogol 4000	19142403	4
Phönix	Macrogol 4000	20002443009	1
PHÖNIX	Macrogol 4000	20003397002	1
Rondell Apotheke	Macrogol 4000	16023905	1
Sanacorp	Macrogol 4000	14061707	1
Sanacorp	Macrogol 4000	15376520	1
Sanacorp	Macrogol 4000	17208104	1
Sanacorp	Macrogol 4000	17303901	1
Sanacorp	Macrogol 4000	18244802	1
Sanacorp	Macrogol 4000	19000679007	1
Sanacorp	Macrogol 4000	F03-3694101	1
VDL	Macrogol 4000	16308906	1
WE:Sanacorp 19.10.2016 ...	Macrogol 4000	15406301	2

- 181 186 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 190 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Macrogol 4000* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	630	0	133 071
Typ B	0	980	0	145 514
Typ C	0	1538	4	181 183

Die Substanz/Substanzgruppe *Macrogol 4000* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0476 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,3878 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	99,7406 % (> 99,5460 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20690	20690	0,00	62,42
20975	20975	0,00	80,38
21065	21886	13,53	66,32
21357	21886	6,98	60,16
21841	21841	0,00	69,01
21886	21886	0,00	58,25
21903	21903	0,00	74,34
22567	22567	0,00	58,42
22570	22570	0,00	71,97
23021	21886	6,90	63,52
23174	23174	0,00	73,59
23902	23902	0,00	77,48
25414	25414	0,00	76,25
25713	25713	0,00	77,13

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20616-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumcitrat; Magnesii citras; Magnesii citricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumcitrat	13	4	13

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Riboflavinphosphat-Natrium	44,73	45,93
Natriumcromoglicat	54,40	–
⋮	⋮	⋮
Carbomer 35000 / 50000	75,31	86,81
Gentamicinsulfat	>50	103,96
Zinkgluconat	>50	148,45
Natriumtetraborat	>50	159,93
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	172,25
Neomycinsulfat	>50	294,88
Tobramycinsulfat	>50	391,49
Finasterid	>50	915,55

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1501031	21794	60	AR-15-FG-007845-01
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1506020	21829	60	20150623*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1507019	21860	60	20150722*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1511018	22225	60	20151130*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1602028	22505	40	20160314*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1706007	23549	40	20170720*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1711018	23895	40	20171129*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1803033	24088	40	20180403*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1808020	24202	40	20180827*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1902006	24480	40	20190226*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	2003051	25170	40	20200428*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	2012001	25465	40	20201216*
Euro OTC	Magnesiumcitrat	2105003	25708	50	20210701*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 610 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.
- 133 091 Spektren aus insgesamt 2456 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1607006	22673	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1701018	22998	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1810026	24308	40
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1907040	24778	40

- 146 514 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat*.

- 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
APOrtha Deutschland GmbH	Magnesiumcitrat	17000809/0	1
Arktis	Magnesiumcitrat	894P/2418	1
Caelo	Magnesiumcitrat	1701018-01	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1602028-01	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1706007-01	3
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1711018-01	2
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1808020-01	2
Euro OTC	Magnesiumcitrat	180820-01	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1810026-01	2
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1902006-01	2
Euro OTC	Magnesiumcitrat	1907040-01	2
Euro OTC	Magnesiumcitrat	2003051-01	1
Euro OTC	Magnesiumcitrat	3060884	1

- 182 708 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 608 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	610	0	133 091
Typ B	0	160	0	146 514
Typ C	0	20	0	182 708

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0164 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21794	21794	0,00	60,42
21829	21829	0,00	97,39
21860	21860	0,00	86,93
22225	22225	0,00	76,49
22505	22505	0,00	81,87
23549	23549	0,00	46,83
23895	23895	0,00	84,68
24088	24088	0,00	96,81
24202	24202	0,00	110,25
24480	24480	0,00	58,90
25170	25170	0,00	61,03
25465	25465	0,00	55,27
25708	25708	0,00	48,88

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20812-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat; Magnesii aspartas tetrahydricus; Magnesii asparticum tetrahydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat	6	4	3

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Magnesiumaspartat-Dihydrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	102,16	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1204014-01	20812	40	1404588
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1306045-01	21749	60	20130708
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1605031	22682	40	20160617*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1901036	24488	40	20190227*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1906029	24773	40	20190712*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	2002039	25125	40	20200331*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1707010	23552	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1806011	24156	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	2007041	25344	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	2101039	25737	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1707010	23608	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	1605031-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	3068139	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogenaspartat-Te…	3843631-1	1

- 182 725 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	3	0	182 725

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9002 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20812	20812	0,00	147,38
21749	20812	11,67	149,07
22682	22682	0,00	145,47
24488	24488	0,00	145,35
24773	24773	0,00	146,26
25125	25125	0,00	149,82

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20016-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig; Magnesii hydrogenocitras hydricus; Magnesii hydrogenocitricum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	7	22	229

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Riboflavinphosphat-Natrium	77,29	–
⋮	⋮	⋮
Atropinsulfat	>50	86,28
Aescin, wasserlöslich	>50	107,99
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	135,75
Chinolingelb	>50	153,99
Saccharin-Natrium	>50	169,93
Hydrocortison	>50	215,95
Calciumorotat-Dihydrat	>50	227,99
Thalidomid	>50	233,92
Propranololhydrochlorid	>50	309,86
Kaliumsorbat	>50	499,70
Phenytoin	>50	524,71

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesiumhydroge…	13389102	21445	60	20131205
Caelo	Magnesiumhydroge…	15415014	23240	40	20160105
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1507010	21873	60	20150713*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1510033	22233	60	20151117*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1601005	22296	60	20160119*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	1701003	22992	40	20170124*
Euro OTC	Magnesiumhydroge…	2101004	25545	40	20210114*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 930 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 22 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	173531	23788	40
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	182746	24397	40
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	21000135	25694	50
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002	22509	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004	22796	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1701004	22991	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705010	23380	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705009	23382	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710007	23771	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802026	24064	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1811038	24425	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1904011	24620	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1907020	24777	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1910005	24934	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2003064	25261	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2005027	25281	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2009007	25329	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2104021	25679	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2107008	25777	50
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2110009	25871	50
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2201004	25918	40
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	19I23-B02-195296	24953	40
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2110009	25871SI	10
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2201004	25918SI	10

- 145 744 Spektren aus insgesamt 2899 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 720 Spektren von 239 *Apo-Ident*-Kunden aus 234 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 227 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	1
	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1510033-01	1
/Sanacorp	Magnesiumhydrogencitrat, was…	90170	1
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was…	KNC0829J15	1
ACM	Magnesiumhydrogencitrat, was…	KNC1377J15	2
AHD	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389103	1
Alliance health	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389111	2
Alliance	Magnesiumhydrogencitrat, was…	181103801	1
Anzag	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341710	1
AppliChem	Magnesiumhydrogencitrat, was…	7V008966	1
Bombastus	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…		1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1014E-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11021401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11044103	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11061403	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11193104	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1119I-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11372901	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11372902	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12091303	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	121033-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1214	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175801	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175802	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175807	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12175810	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12238002	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12238004	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12238012	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368002	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368003	9
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368004	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368005	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368011	8
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368014	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368017	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13194601	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13194603	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233901	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233904	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233905	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233906	9
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233907	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233910	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233911	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233913	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	133233907	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	133389111	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389103	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389106	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389107	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389108	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389111	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1415013	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265503	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265504	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265505	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265511	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265513	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265514	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265516	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265517	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265520	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265521	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14I12-B02-298854	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1507010-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296701	10
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296702	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296709	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296710	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296712	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296801	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415001	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415002	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415003	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415004	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415005	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415009	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415010	9
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415013	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415014	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415015	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	160100501	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1601005-01	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-01	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341707	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341708	5
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341709	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341710	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341711	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16E02-B03-321485	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17061401	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710007-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173401	7
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173404	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173405	6
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173406	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173407	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353104	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353104P-180831-2	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353104P-181001-2	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353105	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353109	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1811038-01	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216803	4
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216803P-181218-1	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216803P-190225-5	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216804	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216804P-190325-1	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216804P-191004-1	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216806	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274601	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274602	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274603	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274604	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274606	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274606P-200331-3	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274609	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274610	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274612	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18A08-B04-345115	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	19000684001	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	19000684002	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	19000684003	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1904011-01	3
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	19061316	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	20002495003	2
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	20002495006	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	21000135002	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	21000135006	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	218U-01829	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2368011	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	26101203	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	27101704	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	27111306	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	315E-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	411052-2-P	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	516Q-01829	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	6081301	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	7011504	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	80446188	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	90396169	1
Caelo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	913M-01829	1
Caeol/Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353105	1
Caeolo/Gehe	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173405	2
Caesar & Loretz GmbH / …	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274601	1
Caesar & Loretz GmbH/ J…	Magnesiumhydrogencitrat, was…	19000684004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274609	1
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274604	2
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274610	3
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumhydrogencitrat, was…	20002495001	2
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumhydrogencitrat, was…	20002495002	1
Caesar & Loretz	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341711	1
Caleo/ Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18216803	1
Cealo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12368014	1
Cealo	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233907	2
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1077866	2
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1078434	1
Dr. Paul Lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1079474	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	110600401	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1202034-01	1
Eu Rho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1306034-01	1
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1202034-02	1
EuRho/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	1
EuRho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-02	1
EuRho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1507010-02	1
EuRho	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1910005-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…		3
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1080144	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1085730	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1110026-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1208006-01	3
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	120800602	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1211033-01	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1211033-02	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1306034-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	130603402	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1306034-02	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-02	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	140402301	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1404023-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	140704801	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1407048-01	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1407048-02	3
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1501026-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1507010-01	10
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1507010-02	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	151003301	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1510033-01	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16000456/0	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	160100501	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1601005-01	17
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-001	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-01	34
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-012x	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-02	8
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	160800401	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	22
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-02	2
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1701003-01	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	170100401	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1701004-01	4
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17050009-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705009-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1705010-01	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710001-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	171000701	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710007-01	10
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1710007-02	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17353105	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802026-01	6
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1808006-01	5
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1811038-01	9
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	190401101	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1904011-01	14
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	190702001	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1907020-01	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1910005-01	7
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2003064-01	8
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2005027-01	13
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2009007-01	9
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2101004-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2114M1829	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	2201004-01	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	3030559	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	3035708	1
Euro OTC	Magnesiumhydrogencitrat, was…	3068048	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…		1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1056239	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1087537	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	11H05-N07	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	12G10-N01	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13233901	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13B22-N03	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13D30-N07	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13K11-B02-288161	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13K11-B02-288161	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14/12-B02-298854	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14I12-B02	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14I12-B02-298854	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14K-B03-305254	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296701	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16E02-B03-0326874	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16E02-B03-326874	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17G24-B03-338029	2
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17G24-B03-341019	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18/20-B06	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18A08-B04-345115	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18A08-B04-345155	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18A08-B04-349372	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18I20-B06-355658	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	20A17-B08-200819	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	20I25-B03-201926	1
Fagron	Magnesiumhydrogencitrat, was…	3047166	2
Fiebig	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802026-01	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…		1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1800208	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802721	1
Gatt-Koller	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1803714	2
Gehe Kassel	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14/12-B02-298854	1
GEHE	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1802026-01	1
Heidelberger Chlorella/…	Magnesiumhydrogencitrat, was…	10032	1
Heidelberger Chlorella	Magnesiumhydrogencitrat, was…	90196	1
Ichthyol/Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14/12-B02-298854	1
Kehr	Magnesiumhydrogencitrat, was…	17173406	1
kögl	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1900910	1
L30	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	1
lohmann	Magnesiumhydrogencitrat, was…	3054132	1
Nachprüfung vom 31.12.2…	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341710	1
Nowed18.08.2015	Magnesiumhydrogencitrat, was…	14265521	1
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was…	10163306	1
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341710	1
Noweda	Magnesiumhydrogencitrat, was…	18274603	1
Phoenix 15.10.14	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1311003-01	1
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1211033-01	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296702	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15296710	1
Phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415005	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415010	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	15415015	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1601005-01	2
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1604002-01	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	1608004-01	1
phönix	Magnesiumhydrogencitrat, was…	16341709	2
Sanacaorp	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389108	1
Sanacorp	Magnesiumhydrogencitrat, was…	20002495003	1
VDL;27.02.15	Magnesiumhydrogencitrat, was…	13389111	1

- 182 008 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 392 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	930	0	145 744
Typ C	0	719	1	182 008

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,3548 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8611 % (> 99,4444 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21445	22233	5,55	87,27
21873	21873	0,00	85,53
22233	22233	0,00	86,72
22296	22296	0,00	86,66
22992	22992	0,00	85,12
23240	22992	4,23	85,11
25545	25545	0,00	93,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumorotat-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20429-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumorotat-Dihydrat; Magnesii orotas dihydricus; Magnesii oroticum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumorotat-Dihydrat	6	13	31

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Magnesiumaspartat-Dihydrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Manganorotat-Dihydrat	73,62	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Magnesiumorotat-…	162227	22638	40	20160809*
Caelo	Magnesiumorotat-…	16222701	23236	40	20160809
Euro OTC	Magnesiumorotat-…	1511021	22287	60	20151228*
Euro OTC	Magnesiumorotat-…	1707018	23615	40	20170907*
Euro OTC	Magnesiumorotat-…	1911024	25069	40	20200107*
Euro OTC	Magnesiumorotat-…	2003014	25147	40	20200416*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172157	23661	40
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	172547	23799	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017	22784	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1712001	23874	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1802018	23963	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1808029	24200	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1902007	24490	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1906014	24797	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1909007	24835	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2006004	25341	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2102003	25595	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2109023	25892	50
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2202010	25969	40
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2109023	25892SI	10
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2202010	25969SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 124 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 53 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 31 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	14093607	2
Caelo	Magnesiumorotat-Dihydrat	1808029-01	1
EuRho	Magnesiumorotat-Dihydrat	2102003-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1209029-01	3
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	130501102	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1305011-02	5
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1407005-01	3
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1504002-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	151102101	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1511021-02	6
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1608017-02	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	16085017-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1707018-01	4
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1712001-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1802018-01	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	180802902	1
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1906014-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	1909007-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2003014-01	2
Euro OTC	Magnesiumorotat-Dihydrat	2006004-01	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	1000060461	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	12G05-N03	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	13H06-N07	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14/13-B05-305616	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	14E20-B05-296005	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	160801701	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	16K22B01329783	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	17H14-B02	1
Fagron	Magnesiumorotat-Dihydrat	17H14B02346538	1

- 182 675 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 591 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	550	0	146 124
Typ C	0	53	0	182 675

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9091 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 88,6792 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22287	22287	0,00	137,43
22638	22638	0,00	152,28
23236	22638	7,74	152,44
23615	23615	0,00	140,18
25069	25069	0,00	150,15
25147	25147	0,00	149,11

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Magnesiumstearat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20707-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Magnesiumstearat; Magnesii stearas; Magnesii stearinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Magnesiumstearat	6	8	26

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Magnesiumaspartat-Dihydrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 01

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycerolmonostearat, emulgierend	62,95	–
⋮	⋮	⋮
Cetylpalmitat 15	>50	13,75
Hartfett W35	>50	20,87
Wachs, gebleicht	>50	27,54
Hartfett, pastilliert	67,67	27,84
Hartparaffin, Plätzchen	>50	29,61
Natriumdodecylsulfat	>50	30,03
Wachs, gelb	>50	31,30
Kakaobutter	>50	43,31
Paraffin, mikrokristallin	>50	50,15

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Magnesiumstearat sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	21117	40	20130405
Caelo	Magnesiumstearat	14136929	21783	60	AR-15-FG-012028-01
Euro OTC	Magnesiumstearat	1502033-01	22817	40	20150317
Euro OTC	Magnesiumstearat	1704002	23436	40	20170622*
Fagron	Magnesiumstearat	12C29-N06	20707	110	20120418
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03	21084	40	1407310

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 330 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 371 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Magnesiumstearat	162066	22763	40
Caelo	Magnesiumstearat	181533	24215	40
Caelo	Magnesiumstearat	183089	24354	40
Caelo	Magnesiumstearat	192527	24897	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1608022	22821	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	1901033	24459	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	2009032	25398	40
Euro OTC	Magnesiumstearat	2109010	25886	50
Euro OTC	Magnesiumstearat	2109010	25886SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 334 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 35 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumstearat	12040307	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095515	1
Caelo	Magnesiumstearat	13095536	1
Caelo	Magnesiumstearat	15155001	2
Caelo	Magnesiumstearat	15305302	3
Caelo	Magnesiumstearat	15305307	1
Caelo	Magnesiumstearat	15305315	4
Caelo	Magnesiumstearat	15305323	1
Caelo	Magnesiumstearat	16206602	3
Caelo	Magnesiumstearat	16206610	4
Caelo	Magnesiumstearat	16206617	1
Caelo	Magnesiumstearat	17360006	2
Caelo	Magnesiumstearat	18153310	2
Caelo	Magnesiumstearat	183038912	1
Caelo	Magnesiumstearat	18308912	1
Caelo	Magnesiumstearat	18308916	2
Caelo	Magnesiumstearat	192527003	1
Caelo	Magnesiumstearat	20004065001	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Magnesiumstearat	15322002	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Magnesiumstearat	18153310	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Magnesiumstearat	18153310	1
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumstearat	18308912	1
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumstearat	18308916	1
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumstearat	192527003	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1116E-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1119I-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	1502033-01	2
Euro OTC	Magnesiumstearat	1912I-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	315E-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	718I-01834	1
Euro OTC	Magnesiumstearat	914I-01834	1
Fagron	Magnesiumstearat	12D26-B03-289435	1
FL Apotheke	Magnesiumstearat	xxxxxx	1

- 182 680 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 594 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Magnesiumstearat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	330	0	133 371
Typ B	0	340	0	146 334
Typ C	0	46	2	182 680

Die Substanz/Substanzgruppe *Magnesiumstearat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1818 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	95,8333 % (> 89,5833 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20707	21783	52,83	105,80
21084	21084	0,00	137,94
21117	21783	37,50	133,15
21783	21783	0,00	140,36
22817	21783	5,87	143,32
23436	23436	0,00	137,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Manganorotat-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22311-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Manganorotat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Manganorotat-Dihydrat	3	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Magnesiumorotat-Dihydrat	90,22	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Manganorotat-Dih…	1601003	22311	60	20160113*
Euro OTC	Manganorotat-Dih…	1801031	23908	40	20180131*
Euro OTC	Manganorotat-Dih…	1907009	24787	40	20190718*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 561 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Manganorotat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22654	40
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	2010007	25466	40
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1605029-01	22737	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Manganorotat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Manganorotat-Dihydrat	1907009-02	1

- 182 727 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 620 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit die-

sem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Manganorotat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	133 561
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	1	0	182 727

Die Substanz/Substanzgruppe *Manganorotat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9011 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22311	22311	0,00	161,17
23908	23908	0,00	144,60
24787	24787	0,00	143,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mannitol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20118-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mannitol; Mannitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mannitol	7	29	675

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Sorbitol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Xylitol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	93,03	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Mannitol	12305723	20980	40	1402329
Caelo	Mannitol	15197305	22581	40	20150720
Euro OTC	Mannitol	1508012	21884	60	20150827*
Euro OTC	Mannitol	1511025	22286	60	20151228*
Euro OTC	Mannitol	2011022	25548	40	20210112*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	22883	40	20150204
Fagron	Mannitol	15A26-B01-305841	22884	40	20150204
Fagron	Mannitol	17B08-B04-352402	24579	40	20170517

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1330 Spektren von 33 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 29 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Mannitol	160140	22458	60
Caelo	Mannitol	16014013	22580	40
Caelo	Mannitol	162009	22614	40
Caelo	Mannitol	162121	22721	40
Caelo	Mannitol	170879	23296	40
Caelo	Mannitol	170450	23318	40
Caelo	Mannitol	172588	23800	40
Caelo	Mannitol	182654	24368	40
Caelo	Mannitol	182655	24385	40
Caelo	Mannitol	191654	24723	40
Euro OTC	Mannitol	1604008	22515	40
Euro OTC	Mannitol	1606031	22697	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Mannitol	1610027	22862	40
Euro OTC	Mannitol	1703043	23125	40
Euro OTC	Mannitol	1708005	23700	40
Euro OTC	Mannitol	1802004	23966	40
Euro OTC	Mannitol	1806024	24152	40
Euro OTC	Mannitol	1809008	24327	40
Euro OTC	Mannitol	1902011	24476	40
Euro OTC	Mannitol	1904025	24600	40
Euro OTC	Mannitol	1908019	24857	40
Euro OTC	Mannitol	2004015	25161	40
Euro OTC	Mannitol	2008030	25323	40
Euro OTC	Mannitol	2105014	25678	40
Euro OTC	Mannitol	2108016	25822	50
Euro OTC	Mannitol	2108015	25826	50
Euro OTC	Mannitol	2108014	25828	50
Euro OTC	Mannitol	2201036	25957	40
Fagron	Mannitol	18H16-B01	24817	40
Caelo	Mannitol	162121	23066	30
Caelo	Mannitol	160140	23299	40
Caelo	Mannitol	170879	23305	40
Euro OTC	Mannitol	2201036	25957SI	10

- 145 344 Spektren aus insgesamt 2892 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2566 Spektren von 650 *Apo-Ident*-Kunden aus 681 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mannitol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 674 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHC	Mannitol	18265511	1
AHC	Mannitol	20000958003	1
AHD/EuRho02	Mannitol	1904025-02	1
ALH/EuRho	Mannitol	1802004-01	1
ALH	Mannitol	1409016-01	1
ALH	Mannitol	1703043-01	1
Alliance Health 12.08.2...	Mannitol	1404034-01	2
Allianz Healthcare 26.0...	Mannitol	1502022-01	1
allianz	Mannitol	16212101	2
Anzag 05.10.17 8,04EUR	Mannitol	17045002	1
ANZAG	Mannitol	1211034-01	1
Anzag	Mannitol	1310004-02	1
Apo Ident/ Noweda	Mannitol	1610027-01	1
ApoIdent/Noweda	Mannitol	1610027-01	1
apomix	Mannitol	1310004-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Mannitol	1708005-01	2
Bombastus	Mannitol	16340301	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mannitol	14323138	2
Caelo	Mannitol		1
Caelo	Mannitol	10011501	1
Caelo	Mannitol	10100026	2
Caelo	Mannitol	1071701	1
Caelo	Mannitol	11(16200912)	1
Caelo	Mannitol	11003611	1
Caelo	Mannitol	1110009-02	1
Caelo	Mannitol	11219121	1
Caelo	Mannitol	11219122	1
Caelo	Mannitol	11219124	2
Caelo	Mannitol	11308807	2
Caelo	Mannitol	11D01-N10	1
Caelo	Mannitol	1205016-01	2
Caelo	Mannitol	1205016-02	2
Caelo	Mannitol	12105403	3
Caelo	Mannitol	12105404	3
Caelo	Mannitol	12105405	1
Caelo	Mannitol	12105420	7
Caelo	Mannitol	12105421	9
Caelo	Mannitol	12105433	6
Caelo	Mannitol	12105438	2
Caelo	Mannitol	1211034-01	1
Caelo	Mannitol	12305709	16
Caelo	Mannitol	12305710	8
Caelo	Mannitol	12305723	4
Caelo	Mannitol	12305724	5
Caelo	Mannitol	12305725	11
Caelo	Mannitol	12305725-3444311112	1
Caelo	Mannitol	12305726	1
Caelo	Mannitol	12305728	2
Caelo	Mannitol	12305734	2
Caelo	Mannitol	12305736	4
Caelo	Mannitol	12305740	2
Caelo	Mannitol	1230578	1
Caelo	Mannitol	1305043-02	3
Caelo	Mannitol	13095013	1
Caelo	Mannitol	1310004-01	3
Caelo	Mannitol	13189201	8
Caelo	Mannitol	13189203	8
Caelo	Mannitol	13189203-3566412081	1
Caelo	Mannitol	13189206	1
Caelo	Mannitol	13189207	8
Caelo	Mannitol	13189208	6
Caelo	Mannitol	13189215	17
Caelo	Mannitol	13189222	3
Caelo	Mannitol	13189226	4
Caelo	Mannitol	13189227	11
Caelo	Mannitol	13189228	1
Caelo	Mannitol	13K20-B01-287704	1
Caelo	Mannitol	1400434-01	1
Caelo	Mannitol	1404034-01	2
Caelo	Mannitol	14051204	8
Caelo	Mannitol	14051205	7
Caelo	Mannitol	14051207	1
Caelo	Mannitol	14051208	2
Caelo	Mannitol	14051209	7
Caelo	Mannitol	14051215	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	14051216	3
Caelo	Mannitol	14051217	2
Caelo	Mannitol	14051223	1
Caelo	Mannitol	14051224	2
Caelo	Mannitol	14051229	6
Caelo	Mannitol	14051230	2
Caelo	Mannitol	1405127	1
Caelo	Mannitol	1409016-01	2
Caelo	Mannitol	1423120	1
Caelo	Mannitol	14323101	3
Caelo	Mannitol	14323103	3
Caelo	Mannitol	14323105	2
Caelo	Mannitol	14323113	1
Caelo	Mannitol	14323114	3
Caelo	Mannitol	14323115	4
Caelo	Mannitol	14323120	1
Caelo	Mannitol	14323121	6
Caelo	Mannitol	14323124	2
Caelo	Mannitol	14323125	2
Caelo	Mannitol	14323126	4
Caelo	Mannitol	14323127	4
Caelo	Mannitol	14323129	1
Caelo	Mannitol	14323138	24
Caelo	Mannitol	14G04-B07-301693	2
Caelo	Mannitol	14g04-b07-30692	1
Caelo	Mannitol	1502022-01	1
Caelo	Mannitol	1508012-01	2
Caelo	Mannitol	1508012-02	1
Caelo	Mannitol	1511025-01	1
Caelo	Mannitol	151117	1
Caelo	Mannitol	15184101	1
Caelo	Mannitol	1519713	1
Caelo	Mannitol	15197219	1
Caelo	Mannitol	15197301	13
Caelo	Mannitol	15197302	5
Caelo	Mannitol	15197303	1
Caelo	Mannitol	15197312	1
Caelo	Mannitol	15197313	17
Caelo	Mannitol	15197314	6
Caelo	Mannitol	15197319	8
Caelo	Mannitol	15197327	1
Caelo	Mannitol	15197329	1
Caelo	Mannitol	15525	1
Caelo	Mannitol	15D28-B02-309192	4
Caelo	Mannitol	15K25-B04	1
Caelo	Mannitol	16011402	1
Caelo	Mannitol	16014005	12
Caelo	Mannitol	16014013	1
Caelo	Mannitol	16014014	1
Caelo	Mannitol	16014016	1
Caelo	Mannitol	160400801	2
Caelo	Mannitol	1606031-02	1
Caelo	Mannitol	16061401	1
Caelo	Mannitol	1610018-01	1
Caelo	Mannitol	1610027-01	3
Caelo	Mannitol	1612101	1
Caelo	Mannitol	16200901	2
Caelo	Mannitol	16200903	14
Caelo	Mannitol	16200904	2
Caelo	Mannitol	16200908	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	16200909	1
Caelo	Mannitol	16200912	5
Caelo	Mannitol	16200913	4
Caelo	Mannitol	16200916	2
Caelo	Mannitol	16200924	11
Caelo	Mannitol	162121	1
Caelo	Mannitol	16212101	14
Caelo	Mannitol	16212102	14
Caelo	Mannitol	16212103	1
Caelo	Mannitol	16212104	2
Caelo	Mannitol	16212106	4
Caelo	Mannitol	16212109	4
Caelo	Mannitol	1621212	1
Caelo	Mannitol	16236603	1
Caelo	Mannitol	163403	1
Caelo	Mannitol	16340301	16
Caelo	Mannitol	16340302	7
Caelo	Mannitol	16D20-B03	1
Caelo	Mannitol	16F27-B05-324516	1
Caelo	Mannitol	16G27-B03	1
Caelo	Mannitol	16H25-B03-326639	1
Caelo	Mannitol	16H29-B05-327813	1
Caelo	Mannitol	16L15-B04-329317	1
Caelo	Mannitol	17/13-B03-340967	1
Caelo	Mannitol	17/13-B11	1
Caelo	Mannitol	1703043-01	1
Caelo	Mannitol	170450	1
Caelo	Mannitol	17045001	4
Caelo	Mannitol	17045002	19
Caelo	Mannitol	17045003	9
Caelo	Mannitol	17045004	3
Caelo	Mannitol	17045006	2
Caelo	Mannitol	17045008	7
Caelo	Mannitol	17045009	19
Caelo	Mannitol	17045010	5
Caelo	Mannitol	17050032/3	1
Caelo	Mannitol	170800501	3
Caelo	Mannitol	1708005-01	1
Caelo	Mannitol	17087907	1
Caelo	Mannitol	17087908	9
Caelo	Mannitol	17087909	1
Caelo	Mannitol	17087915	2
Caelo	Mannitol	17087916	19
Caelo	Mannitol	17258808	5
Caelo	Mannitol	17258809	11
Caelo	Mannitol	17258812	7
Caelo	Mannitol	17258819	5
Caelo	Mannitol	17258820	7
Caelo	Mannitol	17258823	3
Caelo	Mannitol	17258830	3
Caelo	Mannitol	17258830/P-09041922	1
Caelo	Mannitol	17258830/P-23051923	1
Caelo	Mannitol	17258831	4
Caelo	Mannitol	17260101	1
Caelo	Mannitol	17360101	20
Caelo	Mannitol	17360108	21
Caelo	Mannitol	17360110	5
Caelo	Mannitol	17360112	11
Caelo	Mannitol	17360114	1
Caelo	Mannitol	17360115	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	17A12-B03	1
Caelo	Mannitol	17I13-B02-340966	1
Caelo	Mannitol	17j23-B05	1
Caelo	Mannitol	17J30B09343413	1
Caelo	Mannitol	17J30-B10-3434414	1
Caelo	Mannitol	17K29-B07-344253	1
Caelo	Mannitol	1802004-01	2
Caelo	Mannitol	180602401	1
Caelo	Mannitol	1806024-01	2
Caelo	Mannitol	1809008-01	3
Caelo	Mannitol	18121701	1
Caelo	Mannitol	1826504001	1
Caelo	Mannitol	182654001	1
Caelo	Mannitol	18265409	1
Caelo	Mannitol	18265410	3
Caelo	Mannitol	18265411	7
Caelo	Mannitol	18265417	2
Caelo	Mannitol	18265418	3
Caelo	Mannitol	18265428	2
Caelo	Mannitol	18265429	1
Caelo	Mannitol	18265432	3
Caelo	Mannitol	182655001	14
Caelo	Mannitol	182655002	1
Caelo	Mannitol	182655004	8
Caelo	Mannitol	18265502	15
Caelo	Mannitol	18265503	1
Caelo	Mannitol	18265504	4
Caelo	Mannitol	18265505	1
Caelo	Mannitol	18265506	17
Caelo	Mannitol	18265507	7
Caelo	Mannitol	18265508	11
Caelo	Mannitol	18265509	5
Caelo	Mannitol	18265511	11
Caelo	Mannitol	18265512	10
Caelo	Mannitol	18266513	1
Caelo	Mannitol	18A30-B03-346849	1
Caelo	Mannitol	18A30-B08	1
Caelo	Mannitol	18b23-b09	1
Caelo	Mannitol	18D09-B12-351437	3
Caelo	Mannitol	18D09-B13-352214	2
Caelo	Mannitol	18D09-B14-352215	1
Caelo	Mannitol	18D09-B16-252503	1
Caelo	Mannitol	18e25-b07-352753	1
Caelo	Mannitol	19120-F15	1
Caelo	Mannitol	191654002	1
Caelo	Mannitol	191654003	2
Caelo	Mannitol	191654004	1
Caelo	Mannitol	19165401	5
Caelo	Mannitol	191654012	1
Caelo	Mannitol	19165402	1
Caelo	Mannitol	19165407	2
Caelo	Mannitol	19J09-F07-366954	2
Caelo	Mannitol	2000058001	1
Caelo	Mannitol	20000685001	6
Caelo	Mannitol	20000685012	5
Caelo	Mannitol	20000685013	2
Caelo	Mannitol	20000685014	2
Caelo	Mannitol	20000685017	1
Caelo	Mannitol	20000958001	6
Caelo	Mannitol	20000958003	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mannitol	20000958006	5
Caelo	Mannitol	20000958007	5
Caelo	Mannitol	20003601002	1
Caelo	Mannitol	20003605002	6
Caelo	Mannitol	20003605004	5
Caelo	Mannitol	20003605007	4
Caelo	Mannitol	20003605010	3
Caelo	Mannitol	20003605013	2
Caelo	Mannitol	2000360510	2
Caelo	Mannitol	20004038002	1
Caelo	Mannitol	20004038003	1
Caelo	Mannitol	20004038004	1
Caelo	Mannitol	20004038006	1
Caelo	Mannitol	20004038007	2
Caelo	Mannitol	2000958003	1
Caelo	Mannitol	200218P302	1
Caelo	Mannitol	20151012-2	1
Caelo	Mannitol	21000744015	2
Caelo	Mannitol	21003432002	1
Caelo	Mannitol	2101401	1
Caelo	Mannitol	2274635	1
Caelo	Mannitol	23082013C	1
Caelo	Mannitol	24101306	1
Caelo	Mannitol	27101802	1
Caelo	Mannitol	30031502	1
Caelo	Mannitol	30121417	1
Caelo	Mannitol	4414E-01844	1
Caelo	Mannitol	4516E-01844	1
Caelo	Mannitol	48558	1
Caelo	Mannitol	5031304	1
Caelo	Mannitol	514E-01844	1
Caelo	Mannitol	7071404	1
Caelo	Mannitol	8031704	1
Caelo	Mannitol	8720	1
Caelo	Mannitol	9061808	1
Caelo	Mannitol	9081303	1
Caelo	Mannitol	9204719	1
Caelo	Mannitol	E911K	1
Caelo	Mannitol	E976E	1
Caesar & Lorenz GmbH	Mannitol	18265507	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Mannitol	16200908	1
Caesar & Loretz GmbH/ A...	Mannitol	17258819	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Mannitol	182655001	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Mannitol	20000958003	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Mannitol	20000958007	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Mannitol	20003605002	2
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Mannitol	20000685007	2
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Mannitol	18265509	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Mannitol	18265512	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Mannitol	182655001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Mannitol	18265508	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Mannitol	18265432	3
Caesar & Loretz GmbH/NO...	Mannitol	17258809	1
Caesar & Loretz GmbH/Phö	Mannitol	20000958003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Mannitol	20003605012	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	13189207	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	14323119	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17087915	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17258809	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17258819	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17258820	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17360112	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	17360114	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	1826508	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265408	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265409	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265417	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265418	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265420	5
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265431	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	182655001	7
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	182655002	5
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	182655004	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265502	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265503	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265504	7
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265505	4
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265506	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265507	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265508	8
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265509	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265510	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265511	4
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	18265512	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	191654004	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	19165401	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	191654012	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20000685001	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20000685007	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20000685012	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20000958001	4
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20000958003	2
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20000958006	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20000958007	3
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20003605007	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20003605008	1
Caesar & Loretz GmbH	Mannitol	20004038004	1
Caesar & Loretz/Noweda	Mannitol	182655004	1
Caesar & Loretz/Noweda	Mannitol	20003605004	1
Caesar & Loretz/Noweda	Mannitol	20003605007	1
Caesar/Ebert	Mannitol	17360108	1
Caesar	Mannitol	1508012-1	1
Caleo/ Noweda	Mannitol	18J04-B05-355467	1
ceal	Mannitol	17045006	1
Cealo/Gehe	Mannitol	18265502	1
cealo/phoenix	Mannitol	14323138	2
Celo	Mannitol	15197313	1
cesar&lorentz/Phönix	Mannitol	12305710	1
Defektur/eigen	Mannitol	1604008-01	1
Delta	Mannitol	1610027-01	1
Ebert & Jacobi	Mannitol	12305728	1
EuRho Pharma	Mannitol	1704010-01	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-01	1
EuRho/GEHE	Mannitol	1409016-02	1
EuRho/Gehe	Mannitol	1802004-01	1
EuRho/Noweda	Mannitol	1703043-01	1
EuRho/Noweda	Mannitol	1806024-01	1
EuRho/Noweda	Mannitol	1904025-01	2
EuRho/Phoenix	Mannitol	1508012-01	1
EuRho/Sanac	Mannitol	1305043-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Mannitol	1205016-01	1
EuRho	Mannitol	1211034-01	1
EuRho	Mannitol	1211034-02	1
EuRho	Mannitol	1404034-01	1
EuRho	Mannitol	1404034-02	2
EuRho	Mannitol	1502022-02	1
EuRho	Mannitol	1508012-01	7
EuRho	Mannitol	1511025-01	1
EuRho	Mannitol	1911M-01844	1
EuRhoPha	Mannitol	1404034-01	1
Euro OTC	Mannitol	1006019-01	1
Euro OTC	Mannitol	10112014E	1
Euro OTC	Mannitol	1104028-01	1
Euro OTC	Mannitol	1104028-03	3
Euro OTC	Mannitol	1110009-01	10
Euro OTC	Mannitol	1110009-02	4
Euro OTC	Mannitol	111100009-02	1
Euro OTC	Mannitol	1205016	1
Euro OTC	Mannitol	1205016-01	12
Euro OTC	Mannitol	1205016-02	2
Euro OTC	Mannitol	12105433	3
Euro OTC	Mannitol	1211034-01	9
Euro OTC	Mannitol	1211034-02	14
Euro OTC	Mannitol	1305043	1
Euro OTC	Mannitol	130504301	1
Euro OTC	Mannitol	1305043-01	12
Euro OTC	Mannitol	1305043-02	14
Euro OTC	Mannitol	1310004-01	14
Euro OTC	Mannitol	1310004-02	8
Euro OTC	Mannitol	13155710	1
Euro OTC	Mannitol	13189216	2
Euro OTC	Mannitol	14003402	1
Euro OTC	Mannitol	140403401	1
Euro OTC	Mannitol	1404034-01	15
Euro OTC	Mannitol	140403402	2
Euro OTC	Mannitol	1404034-02	16
Euro OTC	Mannitol	1404036-02	1
Euro OTC	Mannitol	1409016-01	19
Euro OTC	Mannitol	1409016-02	6
Euro OTC	Mannitol	1409016-1	1
Euro OTC	Mannitol	15002022-01	1
Euro OTC	Mannitol	1502022/01	1
Euro OTC	Mannitol	150202201	2
Euro OTC	Mannitol	1502022-01	15
Euro OTC	Mannitol	150202202	1
Euro OTC	Mannitol	1502022-02	5
Euro OTC	Mannitol	150801	1
Euro OTC	Mannitol	150801201	1
Euro OTC	Mannitol	1508012-01	32
Euro OTC	Mannitol	1508012-02	13
Euro OTC	Mannitol	150916M	1
Euro OTC	Mannitol	1511024-01	1
Euro OTC	Mannitol	151102501	2
Euro OTC	Mannitol	1511025-01	41
Euro OTC	Mannitol	151105-01	1
Euro OTC	Mannitol	158012-01	1
Euro OTC	Mannitol	160027-01	1
Euro OTC	Mannitol	16006031-01	1
Euro OTC	Mannitol	160400	2
Euro OTC	Mannitol	16040008-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannitol	1604002-01	1
Euro OTC	Mannitol	1604008	1
Euro OTC	Mannitol	160400801	1
Euro OTC	Mannitol	1604008-01	41
Euro OTC	Mannitol	160408-01	1
Euro OTC	Mannitol	160601-01	1
Euro OTC	Mannitol	160603101	1
Euro OTC	Mannitol	1606031-01	23
Euro OTC	Mannitol	1606031-02	8
Euro OTC	Mannitol	161002701	3
Euro OTC	Mannitol	1610027-01	30
Euro OTC	Mannitol	1610027-02	2
Euro OTC	Mannitol	1610027-1	1
Euro OTC	Mannitol	161129M/1604008-01	1
Euro OTC	Mannitol	16D20-B04-320487	1
Euro OTC	Mannitol	16H29-B02	1
Euro OTC	Mannitol	17/14	1
Euro OTC	Mannitol	170304301	3
Euro OTC	Mannitol	1703043-01	16
Euro OTC	Mannitol	170304302	1
Euro OTC	Mannitol	1703043-02	10
Euro OTC	Mannitol	1703049-01	1
Euro OTC	Mannitol	1704010-01	6
Euro OTC	Mannitol	1704010-10	1
Euro OTC	Mannitol	1708005	1
Euro OTC	Mannitol	170800501	1
Euro OTC	Mannitol	1708005-01	38
Euro OTC	Mannitol	1708005-02	4
Euro OTC	Mannitol	1708005-05	1
Euro OTC	Mannitol	17087908	1
Euro OTC	Mannitol	178005-01	1
Euro OTC	Mannitol	180200401	2
Euro OTC	Mannitol	1802004-01	29
Euro OTC	Mannitol	180219M/1708005-01	1
Euro OTC	Mannitol	1806024/01	1
Euro OTC	Mannitol	180602401	1
Euro OTC	Mannitol	1806024-01	21
Euro OTC	Mannitol	1806024-1	1
Euro OTC	Mannitol	180624-01	2
Euro OTC	Mannitol	1809008-001	1
Euro OTC	Mannitol	1809008-002	1
Euro OTC	Mannitol	1809008-01	30
Euro OTC	Mannitol	180900802	1
Euro OTC	Mannitol	1809008-02	16
Euro OTC	Mannitol	1901092	1
Euro OTC	Mannitol	1902011-01	19
Euro OTC	Mannitol	1904023-03	1
Euro OTC	Mannitol	1904025	1
Euro OTC	Mannitol	190402501	1
Euro OTC	Mannitol	1904025-01	16
Euro OTC	Mannitol	190402502	1
Euro OTC	Mannitol	1904025-02	38
Euro OTC	Mannitol	1904025-03	12
Euro OTC	Mannitol	1904025-12	1
Euro OTC	Mannitol	190801901	1
Euro OTC	Mannitol	1908019-01	1
Euro OTC	Mannitol	1908019-02	2
Euro OTC	Mannitol	19I20-F12	1
Euro OTC	Mannitol	200401501	1
Euro OTC	Mannitol	2004015-01	21

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Mannitol	200803001	1
Euro OTC	Mannitol	2008030-01	20
Euro OTC	Mannitol	2011022-01	6
Euro OTC	Mannitol	204015-01	1
Euro OTC	Mannitol	2105014-01	4
Euro OTC	Mannitol	2108014-01	1
Euro OTC	Mannitol	2108015-01	2
Euro OTC	Mannitol	E112N	2
Euro OTC	Mannitol	e118t	1
Euro OTC	Mannitol	E118T	3
Euro OTC	Mannitol	E224X	1
Euro OTC	Mannitol	E235L	1
Euro OTC	Mannitol	E671Z	1
Euro OTC	Mannitol	E976E	2
Euro OTC	Mannitol	T03-07/1409016-01	1
Euro/Gehe	Mannitol	1508012-01	2
Euro/Noweda	Mannitol	1902011-01	2
Euro/Phönix	Mannitol	1904025-02	1
EURO	Mannitol	170401001	1
EurpTec/ Alliance Healt…	Mannitol	1610027-02	1
Fagon	Mannitol	13K20-B01-292064	1
Fagron	Mannitol	11219122	1
Fagron	Mannitol	11L19-N15	1
Fagron	Mannitol	12E24-N03	1
Fagron	Mannitol	12J26-N15	1
Fagron	Mannitol	12K28-N01	1
Fagron	Mannitol	1302C004	2
Fagron	Mannitol	1302C005	1
Fagron	Mannitol	13B01-B05-283812	1
Fagron	Mannitol	13E24N01	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287698	2
Fagron	Mannitol	13K20-B01-287706	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294193	1
Fagron	Mannitol	13K20-B01-294194	2
Fagron	Mannitol	14323121	1
Fagron	Mannitol	14G004-B07-301692	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07	4
Fagron	Mannitol	14G04-B07-296196	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301685	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301692	15
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301693	1
Fagron	Mannitol	14G04-B07-301694	1
Fagron	Mannitol	14G17-B06-301921	1
Fagron	Mannitol	1502022-01	3
Fagron	Mannitol	15A26-B01-304717	4
Fagron	Mannitol	15B05-B04-304084	4
Fagron	Mannitol	15B05-B05-304085	1
Fagron	Mannitol	15C04-B04-311796	1
Fagron	Mannitol	15D28-B02-309192	4
Fagron	Mannitol	15D28-B02-309193	1
Fagron	Mannitol	15I24-B04	1
Fagron	Mannitol	15K17-B01-315560	3
Fagron	Mannitol	15K17-B03-314903	1
Fagron	Mannitol	15K25-B04-317786	2
Fagron	Mannitol	15K25-B06-318740	3
Fagron	Mannitol	16/28-B01-328593	1
Fagron	Mannitol	16212103	1
Fagron	Mannitol	16340301	1
Fagron	Mannitol	16B24-B09-32001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	16B24-B09-320013	2
Fagron	Mannitol	16D20-B03	1
Fagron	Mannitol	16D20-B03-320486	1
Fagron	Mannitol	16D20-B04-320487	1
Fagron	Mannitol	16E11-B04	1
Fagron	Mannitol	16E11-B06	1
Fagron	Mannitol	16E11B07322830	1
Fagron	Mannitol	16E11-B07-322830	2
Fagron	Mannitol	16E11-B08	1
Fagron	Mannitol	16E11-B08-323540	1
Fagron	Mannitol	16F01-B03-322189	1
Fagron	Mannitol	16F27-B04-32483	1
Fagron	Mannitol	16F27-B05-324516	2
Fagron	Mannitol	16G27-B03	1
Fagron	Mannitol	16G27-B03-324517	1
Fagron	Mannitol	16G27-B05-325659	2
Fagron	Mannitol	16H02-B01-325660	1
Fagron	Mannitol	16H25-B03-326639	3
Fagron	Mannitol	16H29-B02-326640	2
Fagron	Mannitol	16H29-B03-326641	1
Fagron	Mannitol	16H29-B05-327813	1
Fagron	Mannitol	16J28-B01-328593	1
Fagron	Mannitol	16L15-B04	1
Fagron	Mannitol	16L15-B04-329317	2
Fagron	Mannitol	16L15-B05-329316	1
Fagron	Mannitol	17/13-B04-340968	3
Fagron	Mannitol	17/13-B10	1
Fagron	Mannitol	17/13-B11-341331	1
Fagron	Mannitol	17045002	1
Fagron	Mannitol	170612185	1
Fagron	Mannitol	17123B05342007	1
Fagron	Mannitol	1713-B11	1
Fagron	Mannitol	17A12-B02	1
Fagron	Mannitol	17A12-B02-332068	2
Fagron	Mannitol	17A12-B03	1
Fagron	Mannitol	17A12-B04-330729	1
Fagron	Mannitol	17A12-Bo3	1
Fagron	Mannitol	17A27-B02	1
Fagron	Mannitol	17A27-B02-331292	4
Fagron	Mannitol	17B08-B02	2
Fagron	Mannitol	17B08-B04	3
Fagron	Mannitol	17B08-B04_352402	1
Fagron	Mannitol	17B08-B04-334312	2
Fagron	Mannitol	17B08-B04-334313	1
Fagron	Mannitol	17B08-B04-352402	5
Fagron	Mannitol	17C28-B03-333349	1
Fagron	Mannitol	17C28-B05333613	1
Fagron	Mannitol	17C28-B06	2
Fagron	Mannitol	17D12-B01-334435	5
Fagron	Mannitol	17D18-B01	1
Fagron	Mannitol	17D18-B03-335437	2
Fagron	Mannitol	17E03-B01-336748	1
Fagron	Mannitol	17F27-B03-337911	1
Fagron	Mannitol	17F27B04337912	1
Fagron	Mannitol	17F27B04-337912	1
Fagron	Mannitol	17F27-B04-337912	2
Fagron	Mannitol	17F27-B05-337913	1
Fagron	Mannitol	17F27-B07	2
Fagron	Mannitol	17F27-B07-338598	2
Fagron	Mannitol	17F27-B08	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	17F27-B08-338599	1
Fagron	Mannitol	17I13B03340967	1
Fagron	Mannitol	17I13-B03-340967	2
Fagron	Mannitol	17I13-B04-340968	1
Fagron	Mannitol	17I13-B10	1
Fagron	Mannitol	17I13-B11-341331	1
Fagron	Mannitol	17J04-B06	1
Fagron	Mannitol	17J04-B06-341798	2
Fagron	Mannitol	17J04-B07-341800	1
Fagron	Mannitol	17J23-B05	2
Fagron	Mannitol	17J23-B05-342007	4
Fagron	Mannitol	17J23-B06	1
Fagron	Mannitol	17J30309-343413	1
Fagron	Mannitol	17J30-B09-343413	2
Fagron	Mannitol	17J30-B10-343414	2
Fagron	Mannitol	17J30-B11-343939	1
Fagron	Mannitol	17K29-B04-343940	1
Fagron	Mannitol	17K29-B05	1
Fagron	Mannitol	17K29-B05-345229	3
Fagron	Mannitol	17K29-B07-344253	1
Fagron	Mannitol	17L04-B03-345230	1
Fagron	Mannitol	17L04-B04-345231	2
Fagron	Mannitol	17L18-B04-351506	1
Fagron	Mannitol	17L04-B08	1
Fagron	Mannitol	18/25-B08-356984	2
Fagron	Mannitol	1806024-01	1
Fagron	Mannitol	1830-08-346849	1
Fagron	Mannitol	18A30-B06-346848	3
Fagron	Mannitol	18A30-B07-348872	3
Fagron	Mannitol	18A30-B08-346849	3
Fagron	Mannitol	18A30-B09-346850	1
Fagron	Mannitol	18A30-B10	1
Fagron	Mannitol	18B23-B10-349553	3
Fagron	Mannitol	18B23-B12-349972	3
Fagron	Mannitol	18D09-B11	1
Fagron	Mannitol	18D09-B11-351436	3
Fagron	Mannitol	18D09-B13	1
Fagron	Mannitol	18D09-B13-352214	2
Fagron	Mannitol	18D09-B15-352216	1
Fagron	Mannitol	18D09-B16-352503	1
Fagron	Mannitol	18E25-B05-352504	2
Fagron	Mannitol	18E25-B06-352505	2
Fagron	Mannitol	18E25-B07	1
Fagron	Mannitol	18E25-B07-352753	1
Fagron	Mannitol	18E25-B-07-352753	1
Fagron	Mannitol	18E25-B08	1
Fagron	Mannitol	18E25B09352755	1
Fagron	Mannitol	18E25-B09-352755	4
Fagron	Mannitol	18g04-813-3541621	1
Fagron	Mannitol	18G04-B09	1
Fagron	Mannitol	18G04-B10-354321	2
Fagron	Mannitol	18G04-B11-354322	1
Fagron	Mannitol	18G04-B13	2
Fagron	Mannitol	18G04-B13-354621	6
Fagron	Mannitol	18H16-B01-357217	1
Fagron	Mannitol	18H16-B01-359311	1
Fagron	Mannitol	18J04-B05-355467	4
Fagron	Mannitol	18j04B07-355587	1
Fagron	Mannitol	18J04-B07-355587	1
Fagron	Mannitol	18J04-B10-355589	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	18J25-B05-356984	1
Fagron	Mannitol	18J25-B07-356983	1
Fagron	Mannitol	18J25-B08	1
Fagron	Mannitol	18J25-B08-356984	3
Fagron	Mannitol	18L03-B03	3
Fagron	Mannitol	18L03-B03-357463	2
Fagron	Mannitol	18L03-B06-357782	1
Fagron	Mannitol	18L21-B03	1
Fagron	Mannitol	18L21-B03-358869	1
Fagron	Mannitol	18L21-B04-358870	2
Fagron	Mannitol	18L21-B04-358879	1
Fagron	Mannitol	18L21-B05	1
Fagron	Mannitol	18L21-B05-358871	5
Fagron	Mannitol	18L21-B06-3558872	1
Fagron	Mannitol	18L21-B08-358874	1
Fagron	Mannitol	19/20-F07-366390	1
Fagron	Mannitol	19/20-F12-366393	1
Fagron	Mannitol	19120-F09-366392	1
Fagron	Mannitol	19120F13366394	1
Fagron	Mannitol	19120-F15-366395	1
Fagron	Mannitol	19A14-B03-360504	2
Fagron	Mannitol	19A14-B04_360505	1
Fagron	Mannitol	19A14B04360505	1
Fagron	Mannitol	19A14-B04-360505	4
Fagron	Mannitol	19A14-B05-360506	1
Fagron	Mannitol	19A14-B06-360507	1
Fagron	Mannitol	19B12-B02	1
Fagron	Mannitol	19B12-B03-059605	1
Fagron	Mannitol	19B12-B03-359605	1
Fagron	Mannitol	19C11B02361201	1
Fagron	Mannitol	19C11B02-361201	1
Fagron	Mannitol	19C11-B02-361201	2
Fagron	Mannitol	19C11-B03-361202	1
Fagron	Mannitol	19C11-B04-361203	1
Fagron	Mannitol	19C11-B05-361204	1
Fagron	Mannitol	19C14-B02-361206	1
Fagron	Mannitol	19C14-B06321213	1
Fagron	Mannitol	19c14-B06-361213	1
Fagron	Mannitol	19D16-B03	1
Fagron	Mannitol	19D16-B03-364401	3
Fagron	Mannitol	19D16-B04-364402	1
Fagron	Mannitol	19D16-B05	1
Fagron	Mannitol	19E06-B05-363487	1
Fagron	Mannitol	19E06B06363488	1
Fagron	Mannitol	19E06-B06-363488	5
Fagron	Mannitol	19E06-B08-363490	1
Fagron	Mannitol	19F12-B09-363871	3
Fagron	Mannitol	19F12-B10-363872	3
Fagron	Mannitol	19F12-B11	1
Fagron	Mannitol	19F12-b11-363873	1
Fagron	Mannitol	19F12-B11-363873	1
Fagron	Mannitol	19I19-F1	1
Fagron	Mannitol	19I19-F10	1
Fagron	Mannitol	19I19-F10-366892	2
Fagron	Mannitol	19I19-F11-366893	1
Fagron	Mannitol	19I19-F14-366950	2
Fagron	Mannitol	19I20_F13-366394	1
Fagron	Mannitol	19I20-F09	1
Fagron	Mannitol	19I20-F09-366392	1
Fagron	Mannitol	19I20-F12-366393	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mannitol	19I20-F13	1
Fagron	Mannitol	19i20-f15	1
Fagron	Mannitol	19I20-F15	1
Fagron	Mannitol	19I20-F15-366395	4
Fagron	Mannitol	19J09-F03	1
Fagron	Mannitol	19J09-F08-366955	1
Fagron	Mannitol	20B05-F03	1
Fagron	Mannitol	20B05-F04	1
Fagron	Mannitol	20B05-F05-369846	1
Fagron	Mannitol	20B05-F06	1
Fagron	Mannitol	20B05-F06-369847	1
Fagron	Mannitol	20D16F11	1
Fagron	Mannitol	20D16-F11-371552	2
Fagron	Mannitol	20D16-F12-371553	3
Fagron	Mannitol	20D16-F13-371555	5
Fagron	Mannitol	20D16F14371554	1
Fagron	Mannitol	20E25-F06-372224	1
Fagron	Mannitol	20E25-F07-372221	4
Fagron	Mannitol	20E25-F08-372222	1
Fagron	Mannitol	20F12-F07	1
Fagron	Mannitol	20F12-F07-373768	1
Fagron	Mannitol	20F12-F08	2
Fagron	Mannitol	20F12-F08-373769	1
Fagron	Mannitol	20F12-F09-373770	2
Fagron	Mannitol	20F12-F10-373771	2
Fagron	Mannitol	20F12-F-373768	1
Fagron	Mannitol	20H21-F04-373848	1
Fagron	Mannitol	20H21-F05-373849	1
Fagron	Mannitol	20H21-F06-373987	1
Fagron	Mannitol	20H21-F09	1
Fagron	Mannitol	20J06F13	1
Fagron	Mannitol	20J06-F14-375107	2
Fagron	Mannitol	20J06-F15-375108	2
Fagron	Mannitol	20J06-F16	2
Fagron	Mannitol	20L1115-F10-376720	1
Fagron	Mannitol	20L15-F10	1
Fagron	Mannitol	20L15-F15-376869	1
Fagron	Mannitol	21B12F04377243	1
Fagron	Mannitol	21C31-F04-378222	3
Fagron	Mannitol	21D02F05	1
Fagron	Mannitol	21D02-F05	1
Fagron	Mannitol	21D02-F06-378226	1
Fagron	Mannitol	21E25-F07-379700	1
Fagron	Mannitol	21E25-F08-379701	1
Fagron	Mannitol	21f16f05379703	1
Fagron	Mannitol	296196	1
Fagron	Mannitol	4092019Mi	1
Fagron	Mannitol	6E11-B08-323540	1
Fagron	Mannitol	720014-0001	2
Fagron	Mannitol	720014-0002	1
Fagron	Mannitol	E611X	1
Fagron	Mannitol	E833Z	1
Fagron	Mannitol	E911K	1
Fagron	Mannitol	F08-3737609	1
Fagrron	Mannitol	17C28-B05-33361	1
Fargon/ Noweda	Mannitol	15A26-B01-304717	1
Fargon	Mannitol	12E24-N08	1
Fargon	Mannitol	18D09-B16-352503	1
Fiebig/Farago	Mannitol	19E06-B06-363488	1
FIEBIG	Mannitol	191654012	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fischar/Noweda	Mannitol	18E25-B09	1
Fragon/ Gehe	Mannitol	18103b06357782	1
Fragon	Mannitol	18D09-B13-352214	1
FragonFiebig	Mannitol	18A30-B07-348872	2
Fragron/ Alliance	Mannitol	19C11-B04	1
Fragron/Noweda	Mannitol	17A12-B04-330729	1
Gatt-Koller	Mannitol	1803827	2
gehe 10.12.13	Mannitol	1305043/01	1
GEHE 24.07.2014	Mannitol	1310004-02	1
Gehe/ Eurho	Mannitol	1205016-02	1
Gehe/Euro	Mannitol	1511025-01	1
Gehe	Mannitol	12E24-N08	1
Gehe	Mannitol	12J26-N15	1
GEHE	Mannitol	130504301	1
Gehe	Mannitol	13E24-N01	1
Gehe	Mannitol	150202201	1
Gehe	Mannitol	1508012-01	1
Gehe	Mannitol	15197313	1
Gehe	Mannitol	1606031-01	1
Gehe	Mannitol	16200913	1
Gehe	Mannitol	17045009	1
GEHE	Mannitol	17258808	1
Gehe	Mannitol	17258812	1
Gehe	Mannitol	17360101	2
GEHE	Mannitol	17B08-B04-334312	1
Gehe	Mannitol	17F27-B05-337913	1
Gehe	Mannitol	17L04-B03-345230	1
Gehe	Mannitol	1908019-01	1
Gehe	Mannitol	19B12-B02-359604	1
Gehe	Mannitol	2008030-01	1
Gehe	Mannitol	2108014-01	1
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-01	4
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	1310004-02	1
Gutenberg-Apotheke	Mannitol	13189221	1
Hirsch	Mannitol	12305725	1
INTERN-DROGEN	Mannitol	17258812	1
JENNE	Mannitol	17258811	1
Kehr 15.09.2020	Mannitol	20B05-F03-369844	1
Klenk	Mannitol	1211034-02	2
Klenk	Mannitol	1606031-01	2
Klenk	Mannitol	17360108	1
Klenk	Mannitol	5224A110314	1
Kögl	Mannitol	1900820	1
Linden-Apotheke	Mannitol	1205016-02	1
Noewda	Mannitol	15197319	1
Noweda	Mannitol	1205016-02	2
Noweda/Fragron	Mannitol	18E25-B07-352753	1
Noweda/Fragron	Mannitol	19D16-B04	1
Noweda	Mannitol	11219101	2
Noweda	Mannitol	11219138	1
Noweda	Mannitol	12105404	1
Noweda	Mannitol	1305043-01	1
Noweda	Mannitol	14323124	1
Noweda	Mannitol	1508012-01	1
Noweda	Mannitol	1511025-01	1
Noweda	Mannitol	15B05-B06-304302	1
Noweda	Mannitol	15I24-B05-314323	1
Noweda	Mannitol	15K17-B01	1
Noweda	Mannitol	15l24-B05-314323	1
Noweda	Mannitol	16D20-B04-320487	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Mannitol	16L15-B05-329316	1
Noweda	Mannitol	17045002	1
Noweda	Mannitol	1708005-01	3
Noweda	Mannitol	17258812	1
Noweda	Mannitol	1809008-02	1
Noweda	Mannitol	18B23-B10	1
Noweda	Mannitol	18L03-B06-357782	1
Noweda	Mannitol	1904025-01	1
Noweda	Mannitol	19D16-B03	1
Noweda	Mannitol	20004038003	1
Noweda	Mannitol	P101P102P103	3
Noweda29.04.2015	Mannitol	14323113	1
Phagron	Mannitol	1302C004-279405	1
PHOENIX 24.04.2014	Mannitol	1310004-01	3
Phoenix WE 10.03.17 EK...	Mannitol	16340302	1
Phoenix/Fragon	Mannitol	17B08-B04-334314	1
Phoenix	Mannitol	120501602	1
Phoenix	Mannitol	1310004-01	1
Phoenix	Mannitol	15197314	1
Phoenix	Mannitol	15197319	1
Phoenix	Mannitol	1708005-01	2
Phoenix	Mannitol	18265503	1
Phoenix	Mannitol	18265506	1
Phoenix	Mannitol	18L21-B04-358870	1
Phoenix	Mannitol	19B12-B03	1
Phoenix	Mannitol	19C11-B03-361202	1
Phoenix	Mannitol	20000958001	1
Phoenix	Mannitol	200180502	1
Phoenix	Mannitol	200331404	1
Phönix WE:02.08.2016 ...	Mannitol	15197313	1
Phönix Gotha	Mannitol	19I20-F09	1
Phönix/ Caesar&Loretz G...	Mannitol	20000958003	1
Phönix	Mannitol	120501602	1
Phönix	Mannitol	1211034-02	1
Phönix	Mannitol	12305723	1
Phönix	Mannitol	1305043-01	1
Phönix	Mannitol	14051215	1
phönix	Mannitol	14323138	1
phönix	Mannitol	15197313	2
PHÖNIX	Mannitol	16200923	1
Phönix	Mannitol	16200924	2
PHÖNIX	Mannitol	16212102	1
Phönix	Mannitol	17045008	1
Phönix	Mannitol	17258819	1
PHÖNIX	Mannitol	17258821	1
PHÖNIX	Mannitol	17258823	2
Phönix	Mannitol	17360109	1
Phönix	Mannitol	18265411	1
Phönix	Mannitol	18L21-B04	1
PHÖNIX	Mannitol	22A12F04-381467	1
Primavera/Phoenix	Mannitol	1708005-01	1
Retest	Mannitol	1409016-01	1
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1508012-01	1
Roquette Lestrem/Noweda	Mannitol	1511025-01	1
Roquette/Noweda	Mannitol	E235L	1
Roquette/Phoenix	Mannitol	E118T	1
Sana	Mannitol	17258809	2
Sanac	Mannitol	1610027-01	1
Sanacorp E.K:19,49 -25...	Mannitol	17045009	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp 06.05.22 18,91EUR	Mannitol	22B01-F04-381542	1
Sanacorp	Mannitol	1310004-01	1
Sanacorp	Mannitol	13189215	1
Sanacorp	Mannitol	14051205	1
Sanacorp	Mannitol	16200903	1
Sanacorp	Mannitol	16200924	1
Sanacorp	Mannitol	17087916	1
Sanacorp	Mannitol	17258808	1
Sanacorp	Mannitol	17258809	1
Sanacorp	Mannitol	1806024-01	1
Sanacorp	Mannitol	18265509	1
Sanacorp	Mannitol	1904025-02	1
Sancorp/Euro OCT	Mannitol	190425-02	1
Shijiazhuang/Phoenix	Mannitol	1901092	2
Sonnen-Apotheke Wefensl…	Mannitol		1
stumpf	Mannitol	1104028-02	1
VDL;21.11.14;3,98EUR	Mannitol	13189227	1
WE:16.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323124	1
WE:30.03.2016 Sanacorp	Mannitol	14323138	1
WE:Sanacorp 02.09.16 …	Mannitol	16212101	1
WE:Sanacorp 25.10.2016 …	Mannitol	16212102	2
xxxxx	Mannitol	xxxx	1

- 180 162 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 952 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mannitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	1330	0	145 264
Typ C	0	2553	13	180 139

Die Substanz/Substanzgruppe *Mannitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,5489 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8996 %)	99,4934 % (> 99,3765 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20980	20980	0,00	171,88
21884	21884	0,00	172,35
22286	22286	0,00	172,67
22581	22286	2,82	175,02
22883	22286	4,35	173,78
22884	22286	5,02	173,34
24579	21884	7,93	182,00
25548	25548	0,00	173,86

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Melatonin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20553-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Melatonin; Melatoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Melatonin	10	10	270

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	158,82	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Melatonin	12321404	20834	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321411	20835	40	20121107
Caelo	Melatonin	12321415	20987	80	20121107
Euro OTC	Melatonin	1305029-02	21618	60	1411054
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237	60	20151123*
Euro OTC	Melatonin	1709020	23889	40	20180105*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128	40	20180522*
Euro OTC	Melatonin	1804015	24128SI	40	20180522*
Euro OTC	Melatonin	2101018	25542	40	20210202*
Euro OTC	Melatonin	2101018	25542SI	40	20210202*
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892	40	20150717
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893	40	20150717

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 141 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 779 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Melatonin	163437	23036	40
Caelo	Melatonin	190946	24519	40
Euro OTC	Melatonin	1610040	22871	40
Euro OTC	Melatonin	1811004	24330	40
Euro OTC	Melatonin	1906031	24767	40
Euro OTC	Melatonin	1906030	24802	40
Euro OTC	Melatonin	1909031	24924	40
Euro OTC	Melatonin	2002029	25148	40
Euro OTC	Melatonin	2106005	25766	50
Euro OTC	Melatonin	2110002	25890	50
Caelo	Melatonin	163437	23036SI	40
Caelo	Melatonin	190946	24519SI	40
Euro OTC	Melatonin	1510041	22237SI†	60
Euro OTC	Melatonin	1811004	24330SI	39
Euro OTC	Melatonin	2002029	25148SI	40
Euro OTC	Melatonin	2106005	25766SI	50
Euro OTC	Melatonin	2110002	25890SI	10
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	22892SI†	40
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	22893SI†	40

- 145 895 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1168 Spektren von 340 *Apo-Ident*-Kunden aus 279 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Melatonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 270 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AEP	Melatonin	20001543005	1
Alcon Biosciences Priva…	Melatonin	APALC/MLT/170301M	1
Alliance	Melatonin	15254307	3
Alliance	Melatonin	15254316	1
allianz	Melatonin	15254324	1
Alte Apotheke	Melatonin	15254328	1
Anzag	Melatonin	12321415	1
apo ident	Melatonin	1610040-02	1
Audor Pharma	Melatonin	ALC/MLT/170901	1
Audor Pharma	Melatonin	APALC/MLT/150501M	2
Audor Pharma	Melatonin	APALC/MLT/170901M	2
Audor Pharma	Melatonin	APALC/MLT/17090M	1
Bionorica Ethics	Melatonin	APALC/MLT/170901M	1
Bombastus	Melatonin	18210304	1
Caelo	Melatonin		1
Caelo	Melatonin	10071303	1
Caelo	Melatonin	1126109	1
Caelo	Melatonin	11267102	1
Caelo	Melatonin	11267109	1
Caelo	Melatonin	11267110	1
Caelo	Melatonin	11267111	1
Caelo	Melatonin	11267119	1
Caelo	Melatonin	11267120	4
Caelo	Melatonin	11267121	1
Caelo	Melatonin	11267122	1
Caelo	Melatonin	11267126	2
Caelo	Melatonin	117305118	1
Caelo	Melatonin	120009	1
Caelo	Melatonin	12321404	3
Caelo	Melatonin	12321406	1
Caelo	Melatonin	12321411	1
Caelo	Melatonin	12321415	3
Caelo	Melatonin	12321416	5
Caelo	Melatonin	12321421	2
Caelo	Melatonin	12321422	4
Caelo	Melatonin	13167301	8
Caelo	Melatonin	13167302	1
Caelo	Melatonin	13167309	1
Caelo	Melatonin	13167310	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	13167312	3
Caelo	Melatonin	13167314	5
Caelo	Melatonin	14110302	2
Caelo	Melatonin	14110305	2
Caelo	Melatonin	14110308	3
Caelo	Melatonin	14110314	2
Caelo	Melatonin	14110316	1
Caelo	Melatonin	150601	1
Caelo	Melatonin	15093001	7
Caelo	Melatonin	15093002	2
Caelo	Melatonin	15093004	2
Caelo	Melatonin	15093008	8
Caelo	Melatonin	15093010	5
Caelo	Melatonin	15093012	2
Caelo	Melatonin	15093013	2
Caelo	Melatonin	1514E-03554	1
Caelo	Melatonin	1524309	1
Caelo	Melatonin	15254305	7
Caelo	Melatonin	15254306	8
Caelo	Melatonin	15254307	12
Caelo	Melatonin	15254308	7
Caelo	Melatonin	15254313	2
Caelo	Melatonin	15254319	10
Caelo	Melatonin	15254320	4
Caelo	Melatonin	15254321	6
Caelo	Melatonin	15254324	4
Caelo	Melatonin	15254325	1
Caelo	Melatonin	15254327	1
Caelo	Melatonin	15254328	2
Caelo	Melatonin	15254331	6
Caelo	Melatonin	15254332	2
Caelo	Melatonin	15254333	1
Caelo	Melatonin	15254336	4
Caelo	Melatonin	15254338	6
Caelo	Melatonin	15C20B01306077	1
Caelo	Melatonin	15G06-B03-321298	2
Caelo	Melatonin	15G06-B03-321299	1
Caelo	Melatonin	15G06-B03-323733	1
Caelo	Melatonin	160125M	1
Caelo	Melatonin	16121303	1
Caelo	Melatonin	16266901	9
Caelo	Melatonin	16266903	2
Caelo	Melatonin	16266904	3
Caelo	Melatonin	16266906	2
Caelo	Melatonin	16266908	7
Caelo	Melatonin	16266909	10
Caelo	Melatonin	16266912	1
Caelo	Melatonin	163437/13	1
Caelo	Melatonin	16343702	2
Caelo	Melatonin	16343705	2
Caelo	Melatonin	16343706	2
Caelo	Melatonin	16343707	2
Caelo	Melatonin	16343708	12
Caelo	Melatonin	16343709	10
Caelo	Melatonin	16343710	12
Caelo	Melatonin	16343711	4
Caelo	Melatonin	16343713	12
Caelo	Melatonin	17/28-B04-345376	2
Caelo	Melatonin	17/28-b04-351312	1
Caelo	Melatonin	1709020-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	17305101	5
Caelo	Melatonin	17305101-20180206Ma1	1
Caelo	Melatonin	17305102	30
Caelo	Melatonin	17305104	3
Caelo	Melatonin	17305105	15
Caelo	Melatonin	17305106	11
Caelo	Melatonin	17305109	1
Caelo	Melatonin	17305110	7
Caelo	Melatonin	17305113	7
Caelo	Melatonin	17305114	7
Caelo	Melatonin	17305115	4
Caelo	Melatonin	17305116	4
Caelo	Melatonin	17305118	13
Caelo	Melatonin	17305119	5
Caelo	Melatonin	17305120	1
Caelo	Melatonin	17305121	5
Caelo	Melatonin	17305122	11
Caelo	Melatonin	17350119	1
Caelo	Melatonin	17C22-B01-337090	1
Caelo	Melatonin	17I28-B04-344439	2
Caelo	Melatonin	17I28-B04-345376	1
Caelo	Melatonin	17I28-B04-351312	1
Caelo	Melatonin	1810308	1
Caelo	Melatonin	182010312	1
Caelo	Melatonin	18210301	18
Caelo	Melatonin	18210303	3
Caelo	Melatonin	18210304	19
Caelo	Melatonin	18210306	10
Caelo	Melatonin	18210307	4
Caelo	Melatonin	18210308	5
Caelo	Melatonin	18210311	12
Caelo	Melatonin	18210312	10
Caelo	Melatonin	18210313	6
Caelo	Melatonin	18210315	1
Caelo	Melatonin	18210318	11
Caelo	Melatonin	18210319	3
Caelo	Melatonin	191280001	14
Caelo	Melatonin	191280002	9
Caelo	Melatonin	191280003	1
Caelo	Melatonin	191280005	14
Caelo	Melatonin	191280006	2
Caelo	Melatonin	191280009	13
Caelo	Melatonin	19128001	1
Caelo	Melatonin	19128003	9
Caelo	Melatonin	19128005	17
Caelo	Melatonin	19128006	19
Caelo	Melatonin	19128007	11
Caelo	Melatonin	192978004	1
Caelo	Melatonin	192978005	15
Caelo	Melatonin	192978006	8
Caelo	Melatonin	20001543005	4
Caelo	Melatonin	20001543007	9
Caelo	Melatonin	20001543009	1
Caelo	Melatonin	20001543010	7
Caelo	Melatonin	20001543012	4
Caelo	Melatonin	20001543014	11
Caelo	Melatonin	20021312	1
Caelo	Melatonin	20021505	1
Caelo	Melatonin	21000597001	7
Caelo	Melatonin	21000597002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Melatonin	21002239003	8
Caelo	Melatonin	21002239004	1
Caelo	Melatonin	21002239005	1
Caelo	Melatonin	21002239006	1
Caelo	Melatonin	21002239013	2
Caelo	Melatonin	21002239018	1
Caelo	Melatonin	21002239021	1
Caelo	Melatonin	2313M03554	1
Caelo	Melatonin	26051805	1
Caelo	Melatonin	ALC/MLT/170901	1
Caesa / Alliance Health...	Melatonin	18210306	1
Caesar & Lorenz GmbH	Melatonin	17305106	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Melatonin	17305102	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Melatonin	17305106	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Melatonin	18210306	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Melatonin	192978006	3
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Melatonin	20001543007	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Melatonin	20001543009	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Melatonin	20001543012	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Melatonin	192978004	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Melatonin	192978006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Melatonin	191280005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Melatonin	21002239008	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	1524517305113	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	17305105	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	17305106	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210301	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210304	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210305	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210306	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210307	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210311	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210312	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210313	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210318	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210319	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	18210320	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	191280001	4
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	191280002	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	191280003	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	191280005	5
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	191280006	3
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	191280008	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	191280009	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	19128003	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	19128005	5
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	19128007	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	192978004	4
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	192978005	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	192978006	11
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	20001543005	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	20001543007	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	20001543009	1
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	20001543012	3
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	20001543014	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	2002029-01	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	21002239003	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	21002239004	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	21002239005	2
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	21002239006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Melatonin	21002239013	2
Caesar & Loretz Hilden/...	Melatonin	19128006191280009	1
Caesar & Loretz/Noweda	Melatonin	19128006	1
Caesar & Loretz/Noweda	Melatonin	20001543012	1
Caesar&Loretz GmbH	Melatonin	20001543007	1
Cealo/Gehe	Melatonin	10296624	1
Cealo	Melatonin	12321422	1
Cealo	Melatonin	20001543010	1
Euro OTC	Melatonin	120008	1
Euro OTC	Melatonin	12001	2
Euro OTC	Melatonin	120400302	1
Euro OTC	Melatonin	1204003-02	12
Euro OTC	Melatonin	1305029-01	8
Euro OTC	Melatonin	1407028-01	1
Euro OTC	Melatonin	1407028-02	3
Euro OTC	Melatonin	151004101	3
Euro OTC	Melatonin	1510041-01	6
Euro OTC	Melatonin	15254316	1
Euro OTC	Melatonin	161004001	1
Euro OTC	Melatonin	1610040-01	4
Euro OTC	Melatonin	1610040-02	5
Euro OTC	Melatonin	17/28-B04-344440	2
Euro OTC	Melatonin	170007	1
Euro OTC	Melatonin	1709020-01	14
Euro OTC	Melatonin	170920-01	1
Euro OTC	Melatonin	17305106	1
Euro OTC	Melatonin	17I28-B04-360883	2
Euro OTC	Melatonin	180401501	1
Euro OTC	Melatonin	1804015-01	7
Euro OTC	Melatonin	190603001	1
Euro OTC	Melatonin	1906030-01	8
Euro OTC	Melatonin	190903101	1
Euro OTC	Melatonin	200202901	1
Euro OTC	Melatonin	2002029-01	15
Euro OTC	Melatonin	2101018	1
Euro OTC	Melatonin	2101018-01	3
Euro OTC	Melatonin	2106005-01	1
Euro OTC	Melatonin	71296	1
Fagron	Melatonin	11/26-N07	1
Fagron	Melatonin	11F09-N02	1
Fagron	Melatonin	120009	2
Fagron	Melatonin	12G19-N03	1
Fagron	Melatonin	12I28-B04-361873	1
Fagron	Melatonin	12K13-N02	1
Fagron	Melatonin	1305029-01	1
Fagron	Melatonin	13D12N10	1
Fagron	Melatonin	13D12-N10	2
Fagron	Melatonin	13e22-n12	1
Fagron	Melatonin	13E22N12	1
Fagron	Melatonin	13E22-N12	1
Fagron	Melatonin	13H21-N06	4
Fagron	Melatonin	13H21-N065x	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03	1
Fagron	Melatonin	13H29-B03-291180	2
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297242	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297244	1
Fagron	Melatonin	14G18-B01-297245	1
Fagron	Melatonin	150002	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306077	1
Fagron	Melatonin	15C20-B01-306078	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308426	3
Fagron	Melatonin	15C20-B01-308427	5
Fagron	Melatonin	15C20-B01-327131	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-315183	5
Fagron	Melatonin	15G06-B03-318398	1
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321298	3
Fagron	Melatonin	15G06-B03-321299	5
Fagron	Melatonin	15G06-B03-323733	2
Fagron	Melatonin	16343702	1
Fagron	Melatonin	16343708	1
Fagron	Melatonin	16G06-B01-324743	2
Fagron	Melatonin	16G06-B01-327131	4
Fagron	Melatonin	16G06-B01-329142	4
Fagron	Melatonin	17/28-B04-344438	2
Fagron	Melatonin	17/28-B04-344439	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-344440	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-347315	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-348747	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-353566	1
Fagron	Melatonin	17/28-B04-359318	1
Fagron	Melatonin	170007	4
Fagron	Melatonin	17128-B04-344439	1
Fagron	Melatonin	17128-B04-355634	1
Fagron	Melatonin	17128B0436869	1
Fagron	Melatonin	1728B04347313	1
Fagron	Melatonin	1728B04360882	1
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337089	3
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337090	4
Fagron	Melatonin	17C22-B01-337091	2
Fagron	Melatonin	17I28	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04-344439	4
Fagron	Melatonin	17I28-B04-344440	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04-347314	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04-348747	3
Fagron	Melatonin	17I28-B04-351312	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04-352328	3
Fagron	Melatonin	17I28-B04-353566	4
Fagron	Melatonin	17I28-B04-355634	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04-355635	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04-356971	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04-359317	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04-360883	2
Fagron	Melatonin	17I28-B04-361869	1
Fagron	Melatonin	17I28B04361873	1
Fagron	Melatonin	17I28-B04-361873	1
Fagron	Melatonin	17128-B04	1
Fagron	Melatonin	17128-B04-360883	1
Fagron	Melatonin	19002851	1
Fagron	Melatonin	1906030-01	1
Fagron	Melatonin	191280006	1
Fagron	Melatonin	19K04-F01	1
Fagron	Melatonin	20A31-F02	1
Fagron	Melatonin	20A31-F02-372822	2
Fagron	Melatonin	20A31-F02-372824	1
Fagron	Melatonin	F01-3706202	1
Fargon GmbH & Co.KG	Melatonin	16G06-B01-324743	1
Fargon/AHD	Melatonin	17I28-B04-356971	1
Farmalabor / Farmalabor	Melatonin	P1201556-000	1
Farmalabor	Melatonin	P1800033-000	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Farmalabor	Melatonin	R1804925	1
Fgron	Melatonin	12G19-N03	1
GEHE 22.03.2014	Melatonin	13167302	1
Gehe amax	Melatonin	1709020-01	1
Gehe	Melatonin	11/26-N07	1
Gehe	Melatonin	11L21-N04	1
Gehe	Melatonin	12G19-N03	2
Gehe	Melatonin	13D12-N10	1
Gehe	Melatonin	13E22-N12	1
Gehe	Melatonin	1510041-01	1
Gehe	Melatonin	15254324	1
GEHE	Melatonin	17I28-B04	1
GEHE	Melatonin	17I-28-B04	1
Gehe	Melatonin	18210311	1
Gehe	Melatonin	18210320	1
Gehe	Melatonin	19128003	5
gepepharm	Melatonin	15G06-B03-315183	1
Ichthyol Gesellschaft	Melatonin	16343708	1
Inresa	Melatonin	110005	1
Koisser	Melatonin	140202	2
KS Pharma	Melatonin	XPS130428	1
Noweda	Melatonin	18210304	1
Noweda	Melatonin	18210318	1
Otto Geilenkirchen Aachen	Melatonin	21002239013	2
Phoenix 03.04.2014	Melatonin	12J19-N02	1
PHOENIX 14.04.2014	Melatonin	13E22-N12	1
Phoenix	Melatonin	15C20-B01	1
Phoenix	Melatonin	16266903	1
Phoenix	Melatonin	18210315	1
Phoenix	Melatonin	191421112	1
Phoenix	Melatonin	200480406	1
Phoenix	Melatonin	200811308	1
Phoenix	Melatonin	3368	1
Phönix 02.01.15	Melatonin	13H21-N06	1
Phönix 02.01.2014	Melatonin	1204003-02	1
Phönix 19.02.2014	Melatonin	13167301	2
Phönix Gotha	Melatonin	19128005	1
Phönix	Melatonin	11267111	1
phönix	Melatonin	15254308	1
Phönix	Melatonin	17305115	1
Phönix	Melatonin	18210303	2
Phönix	Melatonin	APALC/MCT17030111	1
Sanacorp WE: 17.0518 EK...	Melatonin	1709020-01	1
Sanacorp	Melatonin		1
Sanacorp	Melatonin	11267119	1
sanacorp	Melatonin	14110320	1
Sanacorp	Melatonin	161004001	1
Sanacorp	Melatonin	161004002	1
Sanacorp	Melatonin	17I28-B04	3
Sanacorp	Melatonin	18210318	1
Sanacorp	Melatonin	20001543007	1
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/161101M	1
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/170301M	2
Sanacorp	Melatonin	APALC/MLT/170901M	1
Sanacorp	Melatonin	APMLT170901M	1
Sanacorp	Melatonin	MLT/SEP/170901	1
Sanaorp	Melatonin	16343707	1
SWATI/Phoenix	Melatonin	2002029-01	1
WE Sanacorp 28.11..2016...	Melatonin	15254324	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 181 560 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 343 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Melatonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	560	0	133 141
Typ B	0	779	0	145 895
Typ C	0	1143	25	181 560

Die Substanz/Substanzgruppe *Melatonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2298 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,8596 % (> 97,6027 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20834	22237	27,89	228,59
20835	21618	9,73	205,13
20987	21618	5,90	207,86
21618	21618	0,00	209,32
22237	22237	0,00	208,71
22892	22237	3,49	210,62
22893	22237	5,25	211,22

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23889	23889	0,00	207,85
24128	24128	0,00	208,48
25542	25542	0,00	213,42

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Menthol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20036-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Menthol; Levomenthol; Levomentholum; Mentholum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Menthol	11	14	344

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Menthol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Thymol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ…	135,79	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Menthol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Menthol	13377404	21443	60	20131212
Caelo	Menthol	181522	24233	40	20180625*
Caelo	Menthol	2000170	25217	40	20200608*
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601	45	20140408
Euro OTC	Menthol	1509045	21932	60	20151008*
Euro OTC	Menthol	1603024	22657	40	20160429*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Menthol	1608012	22825	40	20160902*
Euro OTC	Menthol	2103009	25591	40	20210322*
Euro OTC	Menthol	2204013	26091	40	20220517*
Euro OTC	Menthol	2204013	26091SI	20	20220517*
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	23596	40	20170116
Fagron	Menthol	18L04-T06-065445	24690	40	20181217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 505 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 133 196 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 645 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Menthol	160956	22452	60
Caelo	Menthol	170927	23312	40
Caelo	Menthol	171889	23668	40
Caelo	Menthol	183286	24666	40
Caelo	Menthol	192453	24877	40
Caelo	Menthol	20003371	25617	40
Caelo	Menthol	21000696	25655	40
Caelo	Menthol	22000117	26019	40
Euro OTC	Menthol	1701014	23005	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Menthol	1705022	23427	40
Euro OTC	Menthol	1802003	23951	40
Euro OTC	Menthol	1905013	24599	40
Euro OTC	Menthol	1912006	25089	40
Euro OTC	Menthol	2009021	25425	40
Caelo	Menthol	170927	23645	40
Caelo	Menthol	22000117	26019SI	10
Euro OTC	Menthol	1403022-02	21601[†]	15

- 146 029 Spektren aus insgesamt 2906 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1782 Spektren von 806 *Apo-Ident*-Kunden aus 353 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Menthol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 344 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Menthol	1305010-01	1
AHD	Menthol	18128014	1
Alliance Health 14.04..14	Menthol	1305010-02	1
Alliance Healthcare	Menthol	15363804	1
Andreas Imhof	Menthol	8052015	1
Anzag	Menthol	12/19-N10	1
Anzag	Menthol	16L20-T04-044769	1
Apo-ident	Menthol	1509045-03	1
apo-ident	Menthol	1705022-01	1
apoident	Menthol	1807044-01	1
Audor Pharma	Menthol	200902102	1
beyvers	Menthol	16095613	1
Bombastus	Menthol	16L20-T04-053177	1
Caeelo/Noweda	Menthol	20000970006	1
Caelo	Menthol		3
Caelo	Menthol	1/AD1	1
Caelo	Menthol	10008029-02	1
Caelo	Menthol	10157615	1
Caelo	Menthol	1046973	2
Caelo	Menthol	1087209	1
Caelo	Menthol	11091405	1
Caelo	Menthol	1115262	2
Caelo	Menthol	1119I-01855	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	11202901	1
Caelo	Menthol	11202910	5
Caelo	Menthol	12020402	5
Caelo	Menthol	1202041	1
Caelo	Menthol	12020410	1
Caelo	Menthol	12020411	8
Caelo	Menthol	1204036-01	1
Caelo	Menthol	12246203	1
Caelo	Menthol	12246204	1
Caelo	Menthol	12246205	8
Caelo	Menthol	12246211	3
Caelo	Menthol	130501001	1
Caelo	Menthol	13102001	1
Caelo	Menthol	13103802	1
Caelo	Menthol	13103901	24
Caelo	Menthol	13159104	4
Caelo	Menthol	13159105	20
Caelo	Menthol	13159110	2
Caelo	Menthol	1320260	2
Caelo	Menthol	13377402	3
Caelo	Menthol	13377404	17
Caelo	Menthol	13377407	2
Caelo	Menthol	13377408	2
Caelo	Menthol	13377409	9
Caelo	Menthol	133774112	1
Caelo	Menthol	13377412	3
Caelo	Menthol	13377413	1
Caelo	Menthol	13D1N09	1
Caelo	Menthol	13G09-N09	1
Caelo	Menthol	1403022-01	1
Caelo	Menthol	1403022-02	1
Caelo	Menthol	1410004-01	2
Caelo	Menthol	1410004-02	2
Caelo	Menthol	14183004	13
Caelo	Menthol	14183006	1
Caelo	Menthol	14183008	3
Caelo	Menthol	14183011	2
Caelo	Menthol	14183012	3
Caelo	Menthol	14183014	2
Caelo	Menthol	14183017	3
Caelo	Menthol	14183020	1
Caelo	Menthol	1507601	1
Caelo	Menthol	15076101	7
Caelo	Menthol	15076104	1
Caelo	Menthol	15076106	12
Caelo	Menthol	15076112	10
Caelo	Menthol	15076113	9
Caelo	Menthol	15076115	3
Caelo	Menthol	15076118	2
Caelo	Menthol	15076215	1
Caelo	Menthol	15076219	1
Caelo	Menthol	1509045-03	1
Caelo	Menthol	15286201	1
Caelo	Menthol	15286205	1
Caelo	Menthol	15286209	1
Caelo	Menthol	15286212	2
Caelo	Menthol	15286216	1
Caelo	Menthol	15363803	2
Caelo	Menthol	15363804	11
Caelo	Menthol	15363805	11

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	15363809	7
Caelo	Menthol	15363810	13
Caelo	Menthol	15363815	15
Caelo	Menthol	1536815	1
Caelo	Menthol	1603024-01	3
Caelo	Menthol	160719M	1
Caelo	Menthol	1608012-01	1
Caelo	Menthol	1608012-02	4
Caelo	Menthol	16081805	1
Caelo	Menthol	160956	1
Caelo	Menthol	16095601	1
Caelo	Menthol	16095602	3
Caelo	Menthol	16095603	3
Caelo	Menthol	16095604	1
Caelo	Menthol	16095606	17
Caelo	Menthol	16095609	1
Caelo	Menthol	16095613	13
Caelo	Menthol	16095614	15
Caelo	Menthol	16095616	1
Caelo	Menthol	16095617	2
Caelo	Menthol	16095619	16
Caelo	Menthol	16095620	9
Caelo	Menthol	160956217188904	1
Caelo	Menthol	16095625	1
Caelo	Menthol	16098614	1
Caelo	Menthol	161202M/15076111	1
Caelo	Menthol	16L20-T04-053177	1
Caelo	Menthol	1701014-01	3
Caelo	Menthol	170101402	1
Caelo	Menthol	1701014-02	2
Caelo	Menthol	170502201	1
Caelo	Menthol	1705022-01	9
Caelo	Menthol	17072001	1
Caelo	Menthol	17078004	2
Caelo	Menthol	17078006	2
Caelo	Menthol	17078009	1
Caelo	Menthol	170822M/16095616	1
Caelo	Menthol	17188903	24
Caelo	Menthol	171889035483	1
Caelo	Menthol	17188904	21
Caelo	Menthol	17188906	3
Caelo	Menthol	17328803	5
Caelo	Menthol	17328804	19
Caelo	Menthol	17351501	2
Caelo	Menthol	17351505	7
Caelo	Menthol	17351506	1
Caelo	Menthol	1738804	1
Caelo	Menthol	1802003-01	3
Caelo	Menthol	18128007	4
Caelo	Menthol	18128008	6
Caelo	Menthol	18128009	16
Caelo	Menthol	18128012	1
Caelo	Menthol	18128014	1
Caelo	Menthol	18128015	19
Caelo	Menthol	18128015P-190718-7	1
Caelo	Menthol	18152202	4
Caelo	Menthol	18152205	3
Caelo	Menthol	18152210	2
Caelo	Menthol	18152214	2
Caelo	Menthol	18152216	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Menthol	1832605	1
Caelo	Menthol	18326805	1
Caelo	Menthol	18328601	3
Caelo	Menthol	18328604	2
Caelo	Menthol	18328605	25
Caelo	Menthol	18328610	3
Caelo	Menthol	18328612	19
Caelo	Menthol	1838605	1
Caelo	Menthol	18L04-T06-065445	2
Caelo	Menthol	190501301	1
Caelo	Menthol	190513-02	1
Caelo	Menthol	19051401	1
Caelo	Menthol	19091805	1
Caelo	Menthol	19162801	6
Caelo	Menthol	19245006	1
Caelo	Menthol	1924530006	1
Caelo	Menthol	192453006	13
Caelo	Menthol	192977003	1
Caelo	Menthol	192977004	7
Caelo	Menthol	20000970006	3
Caelo	Menthol	20001704005	2
Caelo	Menthol	20004049004	1
Caelo	Menthol	20004049007	1
Caelo	Menthol	20004420002	10
Caelo	Menthol	20004420003	1
Caelo	Menthol	2000442002	1
Caelo	Menthol	20200712-2	1
Caelo	Menthol	20E22-B02-2025100	1
Caelo	Menthol	21000696007	1
Caelo	Menthol	21000730003	6
Caelo	Menthol	21000730007	1
Caelo	Menthol	21000730009	1
Caelo	Menthol	21C12-B03-211790	2
Caelo	Menthol	22042002	1
Caelo	Menthol	2416	1
Caelo	Menthol	25041402	1
Caelo	Menthol	25051301	1
Caelo	Menthol	29121103	1
Caelo	Menthol	314Q01855	1
Caelo	Menthol	3912A-01855	1
Caelo	Menthol	5117A-01855	1
Caelo	Menthol	515M-01855	1
Caelo	Menthol	5315I-01855	1
Caelo	Menthol	617E-01855	1
Caelo	Menthol	62470307	1
Caelo	Menthol	687711	1
Caelo	Menthol	7111201	1
Caelo	Menthol	72173258	1
Caelo	Menthol	750137	1
Caelo	Menthol	814A-01855	1
Caelo	Menthol	90(17328804)	1
Caelo	Menthol	91(18128009)	1
Caelo	Menthol	92(18128015)	1
Caelo	Menthol	930716	1
Caelo	Menthol	AP210305-02	1
Caelo	Menthol	IntCh311052	1
Caeolo/Gehe	Menthol	16096619	1
Caesar & Lorenz GmbH	Menthol	15076101	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Menthol	11202910	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Menthol	12020402	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Menthol	12020411	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Menthol	13103901	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Menthol	18128009	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Menthol	18328605	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Menthol	1912006-01	3
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Menthol	192453006	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Menthol	20004420002	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Menthol	18328612	2
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Menthol	20004420002	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Menthol	18128015	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Menthol	18328605	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Menthol	18152202	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Menthol	18328605	3
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Menthol	192453006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Menthol	192453006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Menthol	20004420002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sana	Menthol	20000970006	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Menthol	17328804	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Menthol	192453006	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Menthol	AP210401-02	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	17328804	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18128007	2
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18128009	3
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18128015	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18152210	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	183286001	3
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18328603	2
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18328604	3
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18328605	7
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18328610	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18328611	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	18328612	3
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	1905013-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	19162801	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	192453004	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	192453006	6
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	192453008	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	192977004	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	20001704005	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	20004420002	6
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	20004420003	1
Caesar & Loretz GmbH	Menthol	21000730003	2
Caesar & Loretz	Menthol	15363809	1
Caesar & Loretz	Menthol	18128007	1
Caesar&Lorenz	Menthol	21000696007	1
Caesar&Loretz,Phönix	Menthol	15076106	1
Caesar/Noweda	Menthol	12020403	1
Caesar/Noweda	Menthol	12246211	1
Caesar/Noweda	Menthol	15076111	2
Cealo	Menthol	1705022-01	1
Celo/AHD	Menthol	16095620	1
Defektur	Menthol	18328612	1
E Plus	Menthol	1705022-01	1
EuRho/ Gehe	Menthol	1807044-01	1
EuRho/Alliance	Menthol	1701014-01	1
EuRho/Alliance	Menthol	1905013-02	1
EuRho/Gehe	Menthol	1807044-01	1
EuRho/Jenne	Menthol	180704401	1
EuRho/Phönix	Menthol	1146105	1
EuRho/sanacorp	Menthol	1905013-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Menthol	1046973	1
EuRho	Menthol	1204036-02	1
EuRho	Menthol	1305010-01	1
EuRho	Menthol	1603024-01	1
EuRho	Menthol	1701014-02	1
Eurho	Menthol	170502201	1
EuRho	Menthol	1705022-01	2
EuRho	Menthol	1905013-01	1
EuRho	Menthol	2910A-01855	1
EuRho	Menthol	915A-01855	1
Euro OTC	Menthol	1001505	2
Euro OTC	Menthol	1001506	1
Euro OTC	Menthol	1002019-03	1
Euro OTC	Menthol	1008029-01	1
Euro OTC	Menthol	1046973	1
Euro OTC	Menthol	1087209	1
Euro OTC	Menthol	1105028-01	1
Euro OTC	Menthol	1111020-01	1
Euro OTC	Menthol	1146105	5
Euro OTC	Menthol	1178546	1
Euro OTC	Menthol	1201416	1
Euro OTC	Menthol	1204036-01	8
Euro OTC	Menthol	120403602	1
Euro OTC	Menthol	1204036-02	3
Euro OTC	Menthol	120-4036-02	2
Euro OTC	Menthol	1204036-1	1
Euro OTC	Menthol	1210017-01	4
Euro OTC	Menthol	1210017-02	11
Euro OTC	Menthol	1221331	3
Euro OTC	Menthol	130501001	1
Euro OTC	Menthol	1305010-01	7
Euro OTC	Menthol	130501002	1
Euro OTC	Menthol	1305010-02	6
Euro OTC	Menthol	1310J-01855	1
Euro OTC	Menthol	140302201	2
Euro OTC	Menthol	1403022-01	2
Euro OTC	Menthol	1403022-02	11
Euro OTC	Menthol	14030222-02	1
Euro OTC	Menthol	140322-01	1
Euro OTC	Menthol	141000401	1
Euro OTC	Menthol	1410004-01	20
Euro OTC	Menthol	1410004-02	12
Euro OTC	Menthol	15020006-02	1
Euro OTC	Menthol	1502006	1
Euro OTC	Menthol	150200601	1
Euro OTC	Menthol	1502006-01	18
Euro OTC	Menthol	1502006-02	17
Euro OTC	Menthol	1509045	2
Euro OTC	Menthol	1509045-01	4
Euro OTC	Menthol	150904502	1
Euro OTC	Menthol	1509045-02	11
Euro OTC	Menthol	15-0904502	1
Euro OTC	Menthol	1509045-03	12
Euro OTC	Menthol	1602024-01	1
Euro OTC	Menthol	1603021-01	1
Euro OTC	Menthol	1603024-01	45
Euro OTC	Menthol	160801201	2
Euro OTC	Menthol	1608012-01	25
Euro OTC	Menthol	1608012-02	13
Euro OTC	Menthol	1608012-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Menthol	1608012-12	1
Euro OTC	Menthol	16095614	1
Euro OTC	Menthol	16L20-T04-053177	1
Euro OTC	Menthol	1701014_01	1
Euro OTC	Menthol	17010140	1
Euro OTC	Menthol	170101401	1
Euro OTC	Menthol	1701014-01	20
Euro OTC	Menthol	170101402	4
Euro OTC	Menthol	1701014-02	23
Euro OTC	Menthol	1701014-2	1
Euro OTC	Menthol	170104-01	1
Euro OTC	Menthol	17050022-01	1
Euro OTC	Menthol	1705022	1
Euro OTC	Menthol	170502201	2
Euro OTC	Menthol	1705022-01	46
Euro OTC	Menthol	1705022011	1
Euro OTC	Menthol	1705022-1	1
Euro OTC	Menthol	1802003	1
Euro OTC	Menthol	1802003/01	1
Euro OTC	Menthol	180200301	4
Euro OTC	Menthol	1802003-01	52
Euro OTC	Menthol	1807044_01	1
Euro OTC	Menthol	180704401	1
Euro OTC	Menthol	1807044-01	42
Euro OTC	Menthol	180704402	1
Euro OTC	Menthol	1807044-02	5
Euro OTC	Menthol	18121718	1
Euro OTC	Menthol	182003-01	1
Euro OTC	Menthol	1905013	2
Euro OTC	Menthol	190501301	1
Euro OTC	Menthol	1905013-01	23
Euro OTC	Menthol	1905013-02	14
Euro OTC	Menthol	1905013-023	1
Euro OTC	Menthol	191080810	1
Euro OTC	Menthol	1912006-01	26
Euro OTC	Menthol	1912006-1	1
Euro OTC	Menthol	195013-01	1
Euro OTC	Menthol	1987209	1
Euro OTC	Menthol	20009021	1
Euro OTC	Menthol	200902101	1
Euro OTC	Menthol	2009021-01	34
Euro OTC	Menthol	2009021-02	2
Euro OTC	Menthol	20116	1
Euro OTC	Menthol	2103009	1
Euro OTC	Menthol	210300901	1
Euro OTC	Menthol	2103009-01	11
Euro OTC	Menthol	25021709	1
Euro OTC	Menthol	5116U-01855	2
Euro OTC	Menthol	6102014B	1
Euro OTC	Menthol	696773	1
Euro OTC	Menthol	721123	1
Euro OTC	Menthol	807044-011	1
Euro OTC	Menthol	807862	1
Euro OTC	Menthol	858607	1
Euro OTC	Menthol	902-012	1
Euro OTC	Menthol	973192	3
Euro OTC	Menthol	B02-2025100	1
Euro OTC	Menthol	PM14	1
Euro Ph. / Gehe	Menthol	1701014-02	1
Euro/Jenne	Menthol	1807044-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro/Phönix	Menthol	1905013-02	1
Euron	Menthol	1705022-01	1
Euron	Menthol	1905013-02	1
Europharm	Menthol	130501-01	1
Fagron	Menthol	1084145	1
Fagron	Menthol	1115262	3
Fagron	Menthol	11C01-N01	1
Fagron	Menthol	11G19-N07	1
Fagron	Menthol	12/19-N10	1
Fagron	Menthol	12/19-N100554/560	1
Fagron	Menthol	1219-N10	1
Fagron	Menthol	12C05-N03	1
Fagron	Menthol	12Cos-NO3	1
Fagron	Menthol	12D23-N06	6
Fagron	Menthol	12F01-N14	3
Fagron	Menthol	12G20-N02	3
Fagron	Menthol	12I19-N10	2
Fagron	Menthol	13D16-N09	7
Fagron	Menthol	13D16-N090631/1300	1
Fagron	Menthol	13G09-N09	1
Fagron	Menthol	13G09-N090204/520	1
Fagron	Menthol	13J21-N04	2
Fagron	Menthol	13O16-N09	1
Fagron	Menthol	14100041-01	1
Fagron	Menthol	14H29-M02	10
Fagron	Menthol	14H29-M04	1
Fagron	Menthol	15076101	1
Fagron	Menthol	15076115	1
Fagron	Menthol	1509045-03	1
Fagron	Menthol	16L20-T04	4
Fagron	Menthol	16L20-T04-044469	1
Fagron	Menthol	16L20T04044769	1
Fagron	Menthol	16L20-T04-044769	20
Fagron	Menthol	16l20T04-053177	1
Fagron	Menthol	16L20T04053177	1
Fagron	Menthol	16L20-T04-053177	12
Fagron	Menthol	16L20-To4	1
Fagron	Menthol	1701014-02	1
Fagron	Menthol	1804T06065445	1
Fagron	Menthol	1807044-01	1
Fagron	Menthol	180L04-T06-065445	1
Fagron	Menthol	18204-T06	1
Fagron	Menthol	18G02T30	1
Fagron	Menthol	18G02-T30	3
Fagron	Menthol	18G02-T30-062159	25
Fagron	Menthol	18L04-T0-065445	1
Fagron	Menthol	18L04T06	1
Fagron	Menthol	18L04-T06	2
Fagron	Menthol	18L04-T06-065445	28
Fagron	Menthol	18l04-to6-065445	1
Fagron	Menthol	18L20-T04	1
Fagron	Menthol	18LO4-TO6-65445	1
Fagron	Menthol	20a31-b05-196609	1
Fagron	Menthol	20A31-b05-196609	1
Fagron	Menthol	20A31-B05-196609	11
Fagron	Menthol	20E22-B02202510	1
Fagron	Menthol	20E22-B02-202510	7
Fagron	Menthol	21C12-B03	3
Fagron	Menthol	21C12-B03-211790	2
Fagron	Menthol	21c12-bo3-211790	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Menthol	750137	1
Fagron	Menthol	778301	1
Fagron	Menthol	858607	1
Fagron	Menthol	976035	1
Fagron	Menthol	B02-2025100	1
Fagron	Menthol	B03-2117900	2
Fargo/Gehe	Menthol	18G02-T30062159	1
Fargon/ Noweda	Menthol	13D16-N09	1
Fargon/GEHE	Menthol	18L04-T06-065445	1
Fargon	Menthol	18G02-T30-062159	1
Fargon	Menthol	18L04-T06-065445	1
Fargon	Menthol	20A31-B05-196609	1
Fargon	Menthol	B05-1966009	1
Fiebig	Menthol	16095625	1
Fiebig	Menthol	1705022-01	1
Fiebig	Menthol	17328803	1
Fiebig	Menthol	18L04-T06-065445	1
Finteler Apotheke	Menthol	16095614	1
Finze	Menthol	9221710	1
Fragon/Sanacorp	Menthol	16L20-T04-053177	1
Frey & Lau GmbH/Noweda	Menthol	1509045-03	2
Frey + Lau GmbH/AHD	Menthol	20A31-B05-196609	1
Frey*Lau GmbH	Menthol	1305010-01	1
Frey*Lau GmbH	Menthol	973192	1
Frey+Lau GmbH / Noweda	Menthol	2009021-01	1
Frey+Lau GmbH Noweda	Menthol	1178546	1
Frey+Lau GmbH/Gehe	Menthol	1001505	1
Frey+Lau GmbH/Noweda	Menthol	1221331	1
Frey+Lau GmbH	Menthol	1178546	1
Frey+Lau GmbH	Menthol	1509045-02	1
Frey+Lau GmbH	Menthol	1603024-01	1
frey+Lau/jenne	Menthol	1087209	1
Frey+Lau	Menthol	926636	1
Gehe / Ensbona	Menthol	16L20-T04-044769	1
Gehe/ 27.10.12 EuRho	Menthol	11219216	1
Gehe	Menthol	12020411	1
Gehe	Menthol	13377412	1
Gehe	Menthol	13D16-N09	1
Gehe	Menthol	1502006-02	2
Gehe	Menthol	1608012-01	1
Gehe	Menthol	16095602	1
GEHE	Menthol	16L20-T04-044769	1
Gehe	Menthol	1705022-01	2
Gehe	Menthol	1802003-01	1
Gehe	Menthol	18128009	1
Gehe	Menthol	18128015	1
Gehe	Menthol	18G02-T30-062159	1
Gehe	Menthol	1905013-01	1
Gehe	Menthol	1905013-02	1
Geibo/Euro 24.1.17	Menthol	1608012-01	3
GUMO	Menthol	20004420002	1
Hageda	Menthol	20A31-B05-196609	1
Hedinger/Phönix	Menthol	17328802	1
Hepart	Menthol	1608012-02	1
Ichthyol / Phoenix	Menthol	16095603	1
Imhof	Menthol	15-5401	1
Jenne	Menthol	180200301	1
Kehr	Menthol	16095613	1
Kehr	Menthol	16095620	1
Kehr	Menthol	1802003-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kloster Apotheke	Menthol	9999999999	1
L10	Menthol	1705022-01	1
L12	Menthol	1603024-01	1
L12	Menthol	1802003-01	1
L12	Menthol	1807044-01	1
Menthol/Phoenix	Menthol	16L20-T04-044769	1
Nachprüfung	Menthol	123456	1
Nachprüfung	Menthol	28511041	1
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286205	2
Norex Flavours Pvt. Ltd...	Menthol	15286207	1
Noweda	Menthol	1001505	1
Noweda	Menthol	1204036-01	1
Noweda	Menthol	1410004-01	1
Noweda	Menthol	15363809	1
Noweda	Menthol	1701014-02	1
Noweda	Menthol	17188904	1
Noweda	Menthol	1807044	1
Noweda	Menthol	1807044-01	1
Noweda	Menthol	1807044-02	1
Noweda	Menthol	1905013-01	1
Noweda	Menthol	20004049007	1
Pala	Menthol	1802003-01	1
Ph.Eur.9.0	Menthol	1912006-01	1
Phoenix 15.04.2014	Menthol	12246211	1
Phoenix/Cealo	Menthol	1509045-01/4116F-018	1
Phoenix	Menthol	1146105	1
Phoenix	Menthol	1403022-02	1
Phoenix	Menthol	16095617	1
Phoenix	Menthol	16095625	1
Phoenix	Menthol	1905013-01	1
Phoenix	Menthol	3127	1
Phoenix	Menthol	750137	1
Phoenix	Menthol	B04-2029402	1
Phönix Gotha	Menthol	1410004-01	1
Phönix Gotha	Menthol	18L04-T06-065445	1
Phönix	Menthol	12246204	1
Phönix	Menthol	13159105	1
phönix	Menthol	15363805	1
Phönix	Menthol	1608012-02	1
Phonix	Menthol	1802003-01	1
Phönix	Menthol	1802003-01	2
Phönix	Menthol	1807044-01	1
Phönix	Menthol	1912006-01	1
Phönix	Menthol	2103009-01	1
PHÖNIX	Menthol	21C12-B03-211790	1
Retest	Menthol	1305010-02	1
Sanacorp WE:02.09.16 ...	Menthol	15363809	1
Sanacorp	Menthol	1204036-01	1
Sanacorp	Menthol	1210017-01	1
Sanacorp	Menthol	1305010-01	1
Sanacorp	Menthol	13103901	1
Sanacorp	Menthol	13377409	1
Sanacorp	Menthol	16095613	1
Sanacorp	Menthol	16095619	1
Sanacorp	Menthol	17188904	1
Sanacorp	Menthol	17328804	1
Sanacorp	Menthol	18328605	1
Sanacorp	Menthol	18328612	1
Sanacorp	Menthol	1912006-01	1
Sanacorp	Menthol	6/AKD3	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
siehe protokoll	Menthol	1008029-02	1
Spangro_12.03.2019	Menthol	1802003-01	1
VDL; 9.23EUR; 28.09.15	Menthol	15076113	1
WE:Sanacorp 03.11.2016 ...	Menthol	15363810	1

- 180 946 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 276 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Menthol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	505	0	133 196
Typ B	0	631	14	146 029
Typ C	0	1780	2	180 946

Die Substanz/Substanzgruppe *Menthol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8119 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	97,8295 % (> 97,3643 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8878 % (> 99,7194 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21443	22657	3,93	270,04
21601	21932	21,75	254,39
21932	21932	0,00	269,18
22657	22657	0,00	271,07
22825	22825	0,00	260,36
23596	22825	3,93	257,73
24233	24233	0,00	279,69
24690	22825	6,42	261,03
25217	25217	0,00	275,28
25591	25591	0,00	258,74
26091	26091	0,00	276,62

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mepivacainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20710-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mepivacainhydrochlorid; Mepivacaini hydrochloridum; Mepivacainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mepivacainhydrochlorid	4	1	10

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bupivacainhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prilocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Tretinoin	53,11	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Mepivacainhydroc…	12A20-N12	20710	40	1401555
Fagron	Mepivacainhydroc…	13L04-B07-297077	21672	60	AR-15-FG-007876-01
Fagron	Mepivacainhydroc…	19F25-B02-365217	24950	40	2007301
Fagron	Mepivacainhydroc…	20D24-F01-370950	25368	40	20200610

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01-322906	23212	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*.

- 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	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12E31-B40-305570	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	12F20-N07	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13G05N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	13G05-N02	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15E04-B04-330855	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01-341738	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B01-356826	1
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	15I16-B-325107	2
Fagron	Mepivacainhydrochlorid	19F25-B02	1

- 182 716 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 611 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mepivacainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	12	0	182 716

Die Substanz/Substanzgruppe *Mepivacainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20710	20710	0,00	53,40
21672	21672	0,00	53,29
24950	24950	0,00	53,11
25368	21672	10,86	54,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mesalazin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21772-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mesalazin; 5-Aminosalicylsäure; Mesalazinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mesalazin	7	4	9

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 12

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Midazolamhydrochlorid	94,88	–
⋮	⋮	⋮
Nicotinsäure	>50	34,42
Miconazolnitrat	>50	43,74
Clioquinol	>50	48,08
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	>50	156,33

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21772	60	AR-15-FG-011819-01
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	21887	60	20140923
Euro OTC	Mesalazin	1602005	22518	40	20160218*
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	22925	40	20160218
Euro OTC	Mesalazin	1911016	25082	40	20191218*
Euro OTC	Mesalazin	2009037	25569	40	20210114*
Fagron	Mesalazin	15H13-B06-317177	22356	60	20150827
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	22929	40	20161128

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 321 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Mesalazin	1611019	22872	40
Euro OTC	Mesalazin	1902013	24477	40
Euro OTC	Mesalazin	2203020	26094	40
Fagron	Mesalazin	17A17-B03-336444	23934	40
Euro OTC	Mesalazin	2203020	26094SI	20

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 62 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mesalazin	18C30-B05-353048	1
Euro OTC	Mesalazin		1
Euro OTC	Mesalazin	1206029-04	1
Euro OTC	Mesalazin	1602005-01	3
Euro OTC	Mesalazin	1602005-02	7
Euro OTC	Mesalazin	1611019-01	5
Euro OTC	Mesalazin	1611019-03	2
Euro OTC	Mesalazin	190201301	1
Euro OTC	Mesalazin	1902013-01	9
Euro OTC	Mesalazin	190213-01	1
Euro OTC	Mesalazin	1911016-01	2
Fagron	Mesalazin		1
Fagron	Mesalazin	16I28-B02-327679	24
Fagron	Mesalazin	18C30-B05-353048	4

- 182 666 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 609 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mesalazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	62	0	182 666

Die Substanz/Substanzgruppe *Mesalazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 90,3226 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21772	21772	0,00	149,25
21887	21772	15,47	145,41
22356	22518	4,62	142,58
22518	22518	0,00	144,16
22925	22518	3,95	140,85
22929	22518	9,58	139,84
25082	25082	0,00	138,02
25569	25569	0,00	138,55

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metamizol-Natrium-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22634-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metamizol-Natrium-Monohydrat; Metamizolum natricum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Metamizol-Natrium-Monohydrat	3	3	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	146,62	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Metamizol-Natriu…	161610	22634	40	20160714*
Caelo	Metamizol-Natriu…	15362816	22666	40	20151106
Caelo	Metamizol-Natriu…	20001888002	25388	40	20200819

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 581 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	15362815	22726	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	170584	23924	40
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	21002292003	25900	50
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	161610	23313	40

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	16161007	1
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	17058404	6
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	18026504	3
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	20001888002	3
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	21000105002	2
Caelo	Metamizol-Natrium-Monohydrat	21002292003	2

- 182 711 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 615 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metamizol-Natrium-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	133 581
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	15	2	182 711

Die Substanz/Substanzgruppe *Metamizol-Natrium-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22634	22634	0,00	215,21
22666	22634	13,36	214,90
25388	22634	14,31	214,82

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 Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methacholiniumchlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20733-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methacholiniumchlorid; Methacholinchlorid; Methacholinii chloridum; Methacholinium chloratum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Methacholiniumchlorid	9	3	28

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cholinchlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Sildenafilcitrat	150,05	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Methacholiniumch…	13260303	21251	40	20130827
Caelo	Methacholiniumch…	13260302	21420	60	20130827
Caelo	Methacholiniumch…	13260303	21592	60	20130827
Caelo	Methacholiniumch…	162293	22635	40	20160815*
Caelo	Methacholiniumch…	16229304	22661	40	20160815

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methacholiniumch…	16229301	22662	40	20160815
Euro OTC	Methacholiniumch…	2001028	25249	40	20200720*
Fagron	Methacholiniumch…	12F01-N04	20733	60	1403251
Fagron	Methacholiniumch…	16L20-B01-329966	22976	40	20170123
Fagron	Methacholiniumch…	16L20-B01-329968	22977	40	20170123

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 241 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 630 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	22000527	26016	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346564	24287	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21420SI†	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260302	21590	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	13260303	21592SI†	60
Caelo	Methacholiniumchlorid	162293	22635SI†	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229304	22661SI†	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	16229301	22662SI†	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23049SI	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	163299	23624	40
Caelo	Methacholiniumchlorid	22000527	26016SI	10
Euro OTC	Methacholiniumchlorid	2001028	25249SI†	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329966	22976SI†	40
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	22977SI†	40

- 146 044 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 44 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Methacholiniumchlorid	14K20-B03-300973	2
anzag 18.12.14 25,19	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296209	1
Caelo	Methacholiniumchlorid	16329901	2
Caelo	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334377	1
Euro OTC	Methacholiniumchlorid	2001028-01	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	10031504	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13/13-N03	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	13121712	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	13G10-N05	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296210	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-312160	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315523	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	15F10-B02-315831	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	160004A	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329970	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334377	2
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-334378	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17D13-B04-340803	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346563	3
Fagron	Methacholiniumchlorid	17h03-b02-346564	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	17H03-B02-346564	7
Fagron	Methacholiniumchlorid	19H07-B04365767	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	19H07-B04-365768	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methacholiniumchlorid	19H07-B08-365767	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	24061503	1
Fagron	Methacholiniumchlorid	312160	1
Flamma s.p.a	Methacholiniumchlorid	14G30-B03-296211	1
Inresa	Methacholiniumchlorid	160P02A/09062017	1
Phoenix/Cealo	Methacholiniumchlorid	16L20-B01-329968	1

- 182 684 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 591 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methacholiniumchlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	133 241
Typ B	0	630	0	146 044
Typ C	0	44	0	182 684

Die Substanz/Substanzgruppe *Methacholiniumchlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,0476 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 86,3636 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20733	20733	0,00	207,50
21251	20733	23,78	192,17
21420	25249	86,99	182,32
21592	20733	26,81	182,21
22635	22635	0,00	219,34
22661	20733	26,16	195,80
22662	22635	10,84	205,33
22976	20733	7,59	208,46
22977	20733	24,35	199,58
25249	25249	0,00	206,76

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methionin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20971-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methionin; L-Methionin; Methioninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Methionin	6	5	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methionin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Methionin, racemisches	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	128,32	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methionin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Methionin	1602012	22368	60	20160219*
Euro OTC	Methionin	2011016	25469	40	20201130*
Euro OTC	Methionin	2108013	25763	50	20210902*
Fagron	Methionin	12K01-N03	20971	40	1402432
Fagron	Methionin	13L19-B36-295115	21786	60	20140108
Fagron	Methionin	19L20-F03-370997	25747	50	20200213

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Methionin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Methionin	1609024	22787	40
Euro OTC	Methionin	1703042	23126	40
Euro OTC	Methionin	1710008	23777	40
Euro OTC	Methionin	1904012	24674	40
Euro OTC	Methionin	1909004	24851	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

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 *Methionin*.
- 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.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methionin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Methionin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20971	20971	0,00	190,29
21786	22368	7,58	189,19
22368	22368	0,00	191,63
25469	25469	0,00	190,89
25747	25763	11,18	189,67
25763	25763	0,00	190,40

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methionin, racemisches**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10004593-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methionin, racemisches; DL-Methioninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Methionin, racemisches	2	1	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Methionin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Ofloxacin	113,99	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Methionin, racem…	172575	25449	40	20171024*
Caelo	Methionin, racem…	190211	25450	40	20190306*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 621 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Methionin, racemisches*.

- 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	Methionin, racemisches	193073	25451	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Methionin, racemisches*.

- 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methionin, racemisches* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 621
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Methionin, racemisches* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25449	25449	0,00	120,74
25450	25450	0,00	116,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methoxsalen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20233-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methoxsalen; Methoxsalenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Methoxsalen	8	6	88

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	122,67	–
⋮	⋮	⋮
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	228,57
Natriumcitrat	>50	281,61
Capsaicin	>50	330,32
Chininhydrochlorid	>50	337,92
Levocarnitin	>50	346,09
Oxybutyninhydrochlorid	>50	384,81
Cyproteronacetat	>50	434,59
Triclosan	>50	450,08
Prednicarbat, mikronisiert	>50	460,41
Pyridoxal-5-phosphat	>50	483,08
Heparin-Natrium	>50	691,40
Tetracain	>50	832,32
Amitriptylinhydrochlorid	>50	849,22
Alfatradiol	>50	969,60
Valin	>50	987,10
Norethisteronacetat	>50	1315,30
Saccharose	>50	1776,03
Amifampridin	>50	2232,95

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167	40	20160415

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methoxsalen	170781	23333	40	20170427*
Caelo	Methoxsalen	170781	23346	40	20170427*
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555	60	20130805
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862	60	20150706*
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785	40	20160913*
Euro OTC	Methoxsalen	2106002	25702	50	20210623*
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	23165	40	20151124
Fagron	Methoxsalen	18A12-B50-355102	24697	40	20181112

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 291 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 680 Spektren von 17 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166	40
Caelo	Methoxsalen	191960	24760	40
Euro OTC	Methoxsalen	1802021	24070	40
Euro OTC	Methoxsalen	1904009	24774	40
Euro OTC	Methoxsalen	2006025	25319	40
Euro OTC	Methoxsalen	2002046	25353	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Methoxsalen	16103014	23166SI	33
Caelo	Methoxsalen	16103003	23167SI†	37
Caelo	Methoxsalen	170781	23333SI†	40
Caelo	Methoxsalen	170781	23346SI†	36
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	21555SI†	55
Euro OTC	Methoxsalen	1506013	21862SI†	45
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	22785SI†	34
Euro OTC	Methoxsalen	2006025	25319SI	40
Euro OTC	Methoxsalen	2002046	25353SI	40
Euro OTC	Methoxsalen	2106002	25702SI†	50
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	23165SI†	30

- 145 994 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 287 Spektren von 155 *Apo-Ident*-Kunden aus 93 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 88 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Methoxsalen	15244204	1
AHD	Methoxsalen	1608019-02	1
AHD	Methoxsalen	16103019	1
AHD	Methoxsalen	17078101	1
AHD	Methoxsalen	17078108	2
Anzag	Methoxsalen	1306041-01	1
Anzag	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	1
Apo-ident/Alliance	Methoxsalen	1802021-01	1
Audor Pharma	Methoxsalen	1203009M	1
Audor Pharma	Methoxsalen	15244213	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP1011024-01M	1
Audor Pharma	Methoxsalen	AP15244213M	6
Audor Pharma	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	6
Audor Pharma	Methoxsalen	APHCFMPC18003M	2
Bombastus	Methoxsalen	15J15-B03-336704	1
Caelo	Methoxsalen	1136428	1
Caelo	Methoxsalen	11376413	2
Caelo	Methoxsalen	11376420	1
Caelo	Methoxsalen	11376433	1
Caelo	Methoxsalen	1409003-01	5

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methoxsalen	1409003-02	1
Caelo	Methoxsalen	14F06-B05-296501	1
Caelo	Methoxsalen	1503009-01	2
Caelo	Methoxsalen	150613-01	1
Caelo	Methoxsalen	15099802	1
Caelo	Methoxsalen	15244204	3
Caelo	Methoxsalen	15244205	2
Caelo	Methoxsalen	15244209	1
Caelo	Methoxsalen	15244211	1
Caelo	Methoxsalen	15244216	1
Caelo	Methoxsalen	16/079/M	1
Caelo	Methoxsalen	1608019-02	1
Caelo	Methoxsalen	16103004	1
Caelo	Methoxsalen	16103008	1
Caelo	Methoxsalen	17078101	2
Caelo	Methoxsalen	17078107	1
Caelo	Methoxsalen	17078108	3
Caelo	Methoxsalen	17078114	1
Caelo	Methoxsalen	1802021-01	3
Caelo	Methoxsalen	18A12-B50-354863	1
Caelo	Methoxsalen	190441002	2
Caelo	Methoxsalen	19044103	4
Caelo	Methoxsalen	19044107	2
Caelo	Methoxsalen	190441074	1
Caelo	Methoxsalen	19044110	4
Caelo	Methoxsalen	1904411002	1
Caelo	Methoxsalen	191960003	1
Caelo	Methoxsalen	191960008	1
Caelo	Methoxsalen	191960009	1
Caelo	Methoxsalen	19196001	1
Caelo	Methoxsalen	20002295003	1
Caelo	Methoxsalen	20002295006	2
Caelo	Methoxsalen	2002046-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Methoxsalen	190441001	1
Caesar & Loretz GmbH	Methoxsalen	19044110	1
Caesar & Loretz GmbH	Methoxsalen	20002295003	1
Caesar & Loretz GmbH	Methoxsalen	20002295007	1
Caesar&Lorenz	Methoxsalen	20002295003	1
EuRho/ AHD	Methoxsalen	16103019	1
EuRho/Fiebig	Methoxsalen	1802021-01	1
EuRho/VDL	Methoxsalen	1608019-02	1
EuRho	Methoxsalen	1104010-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1104010-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1203009-01	1
Euro OTC	Methoxsalen	120901501	1
Euro OTC	Methoxsalen	1209015-01	4
Euro OTC	Methoxsalen	130604101	1
Euro OTC	Methoxsalen	1306041-01	5
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-01	5
Euro OTC	Methoxsalen	140900302	1
Euro OTC	Methoxsalen	1409003-02	2
Euro OTC	Methoxsalen	150300901	1
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-01	12
Euro OTC	Methoxsalen	1503009-02	9
Euro OTC	Methoxsalen	1506013_01	1
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-01	17
Euro OTC	Methoxsalen	1506013-02	7
Euro OTC	Methoxsalen	1608019	1
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-01	2
Euro OTC	Methoxsalen	160801902	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-02	16
Euro OTC	Methoxsalen	1608019-1	1
Euro OTC	Methoxsalen	1802021-01	30
Euro OTC	Methoxsalen	1904009-01	15
Euro OTC	Methoxsalen	1904009-02	1
Euro OTC	Methoxsalen	2006025-01	1
Euro/Phönix	Methoxsalen	1608019-02	1
Euroo	Methoxsalen	1503009-01	1
Fagron	Methoxsalen	11D07-N16	1
Fagron	Methoxsalen	11f21-n02	1
Fagron	Methoxsalen	11F21-N02	1
Fagron	Methoxsalen	12E02-N05	2
Fagron	Methoxsalen	12G02-N14	1
Fagron	Methoxsalen	14f06-b05-296500	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296500	1
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-296501	2
Fagron	Methoxsalen	14F06-B05-301978	1
Fagron	Methoxsalen	15C10-B99-306266	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-309644	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-316262	1
Fagron	Methoxsalen	15F23-B03-318166	5
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-321321	1
Fagron	Methoxsalen	15J15-B03-341859	1
Fagron	Methoxsalen	18A12-B50-359351	1
Fagron	Methoxsalen	19H05-B02-366102	1
Fagron	Methoxsalen	21111814	1
Fagron	Methoxsalen	2111A-03262	2
Fagron	Methoxsalen	MS01/13-14	1
Herbal Creations/AHD	Methoxsalen	APHCFMPC16011M	1
Herbal Creations/Caesar…	Methoxsalen	15244203	1
Herbal Creations/Caesar…	Methoxsalen	15244205	1
Herbal creations/Caesar…	Methoxsalen	15244208	1
Herbal creations/Caesar…	Methoxsalen	15244212	1
Herbal Creations	Methoxsalen	1608019-01	1
Nachprüfung	Methoxsalen	4211Q-03262	1
Noweda	Methoxsalen	11D07-N16	2
Noweda	Methoxsalen	140900302	1
Noweda	Methoxsalen	19044103	1
PHOENIX 18.02.14	Methoxsalen	1306041-01	2
Phoenix	Methoxsalen	14F06-B05-296502	1
Phönix	Methoxsalen	1608019-01	1
Phönix	Methoxsalen	1608019-02	1
Phönix	Methoxsalen	1802021-01	1
Phytoceut.Ltd	Methoxsalen	1503009-01	3
Sanacorp	Methoxsalen	1AKD6	1
Say Phytoceut. Ltd	Methoxsalen	1209015-01	3

- 182 441 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 528 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methoxsalen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	133 291
Typ B	0	667	13	145 994
Typ C	0	286	1	182 441

Die Substanz/Substanzgruppe *Methoxsalen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	98,0882 % (> 97,6471 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,6516 % (> 98,6063 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21555	21862	6,79	215,03
21862	21862	0,00	230,76
22785	22785	0,00	227,25
23165	21862	10,60	211,46
23167	21862	12,11	207,53
23333	23333	0,00	207,90
23346	23346	0,00	203,14
24697	21862	10,54	211,68
25702	25702	0,00	200,24

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20345-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas; Methylium parahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Methyl-4-hydroxybenzoat	6	12	123

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Propyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	101,87	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Methyl-4-hydroxy…	11090034	20693	40	20110428
Caelo	Methyl-4-hydroxy…	181769	24223	40	20180824*
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy…	1205025-01	20697	40	20120601
Euro OTC	Methyl-4-hydroxy…	1601037	22305	60	20160119*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methyl-4-hydroxy…	14L30-T01-018345	23223	40	20150309
Fagron	Methyl-4-hydroxy…	19B05-T03-062158	24588	40	20190228

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 520 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.

- 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	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	21439	60
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063820	23216	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	171581	23317	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302	24711	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	192334	24886	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	22000388	26117	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005	23703	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009	24148	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1902025	24568	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1909009	24852	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2004013	25155	40
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2010001	25409	40
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	22000388	26117SI	20

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 154 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 525 Spektren von 350 *Apo-Ident*-Kunden aus 125 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 120 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
AHD	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	1
Anzag	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	1
apo-ident	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005-01	1
Bombastus	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat		2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1000076005	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1108211930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090003	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090030	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	111003301	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345103	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345115	7
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	11345120	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12081502	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251605	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251611	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251619	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1251624	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13081308	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268802	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	9
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268813	7
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268815	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268819	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	14120207	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	14120208	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063802	8
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063803	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	8
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063812	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063813	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063818	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819/1210217	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063820	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15222203	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298101	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15298102	12
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444905	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444911	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444913	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	15444916	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	6
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256103	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256104	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256114	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256115	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256117	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256118	6
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	24
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	13
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343009	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343010	6
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343013	19
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009-01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1816903	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176903	26
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176910	13
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176919	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	190672106	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302001	27
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302002	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302003	4
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	19130203	5
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	19130205	21
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	1913022001	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	19132001	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076005	11
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076007	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076011	3
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076015	2
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	22092002	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	290114PML01	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	6091402	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01930	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	79/19	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	9011303	1
Caelo	Methyl-4-hydroxybenzoat	Caelo	1
Caesar & Loretz GmbH/ P…	Methyl-4-hydroxybenzoat	19130205	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302003	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302001	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176903	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302003	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076005	2
Caesar & Loretz GmbH/NO…	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076005	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268809	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176903	3
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176910	6
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302001	5
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302003	1
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	19130205	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076005	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302003	1
Caesar & Loretz/Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302001	1
Caesar & Loretz	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343002	1
Caesar&loretz,Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268821	1
Caesar&Loretz	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	1
Caesar/Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063806	1
Cealo/Anzag	Methyl-4-hydroxybenzoat	19130205	1
Cealo/Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256104	1
Eigenherstellung	Methyl-4-hydroxybenzoat		1
Eigenherstellung	Methyl-4-hydroxybenzoat	100912PML01	1
EuRho/ NOWEDA	Methyl-4-hydroxybenzoat	EA2781	1
EuRho	Methyl-4-hydroxybenzoat	110403101	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1009022-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1401027-02	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	140600501	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1406005-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1502009-01	10
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-01	10
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1507042-02	4
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1601037-01	5
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005-01	8
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005-02	3
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	172620	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1758101	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009-01	26
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1902025-01	3
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	19090009-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	1909009-01	6
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	200401301	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2004013-01	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2010001-01	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2606022	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	2717M-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	280903701	2
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	3518A-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4312I-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01930	1
Euro OTC	Methyl-4-hydroxybenzoat	EA2781	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat		1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12D18-N01	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	12H02-N08	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13B25-N03	2
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	13E27-N09	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256115	1
Fagron	Methyl-4-hydroxybenzoat	20111125-1	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	6112/01142814	1
Gatt-Koller	Methyl-4-hydroxybenzoat	1803308	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090020	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	11090031	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063818	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	1
Gehe	Methyl-4-hydroxybenzoat	1902025-01	1
Hänseler	Methyl-4-hydroxybenzoat		2
L30	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	2
Nachprüfung vom 31.12.2...	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Nachprüfung	Methyl-4-hydroxybenzoat	1718M-01930	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256118	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005-02	1
Noweda	Methyl-4-hydroxybenzoat	17158101	1
Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	1706005-01	1
Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	18176910	1
Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	200046011	1
Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	21000076011	1
Phoenix	Methyl-4-hydroxybenzoat	2100076007	1
Phönix 14.01.2014	Methyl-4-hydroxybenzoat	12251624	1
phönix 4.12.2013	Methyl-4-hydroxybenzoat	1212011/01	1
PHÖNIX	Methyl-4-hydroxybenzoat	15063819	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	16256103	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343010	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	1807009-01	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	191302001	1
Phönix	Methyl-4-hydroxybenzoat	2AKD3	1
sanacorb	Methyl-4-hydroxybenzoat	17343010	1
Sanacorp E.K :2,76 - ...	Methyl-4-hydroxybenzoat	13268804	1

- 182 203 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 499 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	520	0	146 154
Typ C	0	517	8	182 203

Die Substanz/Substanzgruppe *Methyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,4762 % (> 97,9048 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20693	22305	10,83	194,81
20697	22305	11,68	195,36
22305	22305	0,00	197,47
23223	22305	13,12	195,67
24223	24223	0,00	195,00
24588	22305	16,16	198,28

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methylcellulosen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20705-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methylcellulosen; Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s); Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s); Hypromellose 4000; Hypromellose E4M Prem; Hypromellosum E4M Prem; Klucel GF®; Methocel E4M®; Methylcellulose; Methylcellulose A4C Prem; Methylcellulose Typ 400; Methylcellulosum; Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem; Methylhydroxypropylcellulosum E4M Prem

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Methylcellulosen	20	10	207

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (15.000 mPa · s)	Validierung mit Typ B-Spektren
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cellulose, mikrokristallin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	92,38	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Hydroxypropylcel…	12093107	20686	40	1402049
Caelo	Hydroxypropylcel…	14189804	21767	60	AR-15-FG-014922-01
Caelo	Hydroxypropylcel…	15345001	22258	60	20151104
Caelo	Hydroxypropylcel…	181146	24249	40	20180618*
Caelo	Hydroxypropylcel…	20000942007	25426	40	20200505
Caelo	Hydroxypropylcel…	21001994001	25981	40	20211004
Caelo	Hydroxypropylcel…	21001994001	25981SI	30	20211004
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20919	40	1402056
Caelo	Hypromellose 4000	13155006	20931	40	20130529
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	21702	45	20141217
Caelo	Hypromellose 4000	192852	25230	40	20191220*
Caelo	Hypromellose 4000	20000987	25231	40	20200518*
Caelo	Hypromellose 4000	21001141	26148	40	20210729*
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	22609	40	20150727
Fagron	Hypromellose 4000	19G17-B04-194255	25060	40	20190830
Caelo	Methylcellulose	13130115	21570	60	20130517
Caelo	Methylcellulose	160602	22457	60	20160323*
Caelo	Methylcellulose	192473	25286	40	20191202*
Caelo	Methylcellulose	20002631	25622	40	20201027*
Fagron	Methylcellulose	12D02-N09	20705	40	1402447
Fagron	Methylcellulose	15H04-B07-331291	23224	40	20150824
Fagron	Methylcellulose	18D03-B05-361882	25188	40	20180507

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 955 Spektren von 22 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 20 verschiedenen Chargen.
- 132 746 Spektren aus insgesamt 2449 Chargen von 455 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 490 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15345009	23123	40
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	17355801	23974	40
Caelo	Hypromellose 4000	162244	22757	40
Caelo	Hypromellose 4000	171150	23284	40
Caelo	Hypromellose 4000	190696	24516	40
Caelo	Methylcellulose	171704	23627	40
Caelo	Methylcellulose	183318	24560	40
Caelo	Methylcellulose	22000891	26107	40
Fagron	Methylcellulose	20E28-F04-371902	25724	50
Fagron	Methylcellulose	21F04-F05-378883	25937	40
Caelo	Hypromellose 4000	21001141	26148SI†	20
Caelo	Methylcellulose	22000891	26107SI	20
Fagron	Methylcellulose	21F04-F05-378883	25937SI	40

- 146 184 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 777 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 879 Spektren von 434 *Apo-Ident*-Kunden aus 221 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 206 Chargen, 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	Hypromellose 4000	16H23-B02-325994	1
AHD	Methylcellulose	192473004	1
Alliance Health 27.12.2…	Hypromellose 4000	13D03-N03	1
Bombastus	Methylcellulose	17170405	1
Caelo	Methylcellulose		1
Caelo	Hypromellose 4000	10004281003	1
Caelo	Methylcellulose	10247604	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methylcellulose	12044903	2
Caelo	Methylcellulose	12044907	1
Caelo	Methylcellulose	12044917	1
Caelo	Methylcellulose	12044918	2
Caelo	Methylcellulose	12044922	2
Caelo	Methylcellulose	12044927	6
Caelo	Methylcellulose	12044931	2
Caelo	Hypromellose 4000	12098702	1
Caelo	Hypromellose 4000	12215504	2
Caelo	Hypromellose 4000	12215505	1
Caelo	Hypromellose 4000	12239502	1
Caelo	Methylcellulose	13021401	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	13031306	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	13031309	1
Caelo	Hypromellose 4000	13100304	2
Caelo	Methylcellulose	13130104	5
Caelo	Methylcellulose	13130109	5
Caelo	Methylcellulose	13130115	6
Caelo	Methylcellulose	13130121	3
Caelo	Methylcellulose	1313019	1
Caelo	Hypromellose 4000	13155002	1
Caelo	Hypromellose 4000	13155004	11
Caelo	Hypromellose 4000	13d03-n03	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	14189801	2
Caelo	Methylcellulose	14197502	6
Caelo	Methylcellulose	14197513	1
Caelo	Methylcellulose	14197514	8
Caelo	Hypromellose 4000	14338801	3
Caelo	Hypromellose 4000	14338802	1
Caelo	Hypromellose 4000	14338803	1
Caelo	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15129707	1
Caelo	Methylcellulose	15179602	12
Caelo	Methylcellulose	15179605	7
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15345001	3
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15345005	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 …	15345008	1
Caelo	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Caelo	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	1
Caelo	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	3
Caelo	Methylcellulose	16060202	1
Caelo	Methylcellulose	16060206	12
Caelo	Methylcellulose	16060210	12
Caelo	Hypromellose 4000	16224401	6
Caelo	Hypromellose 4000	16224403	15
Caelo	Hypromellose 4000	16224404	1
Caelo	Hypromellose 4000	16224406	4
Caelo	Hypromellose 4000	16224407	17
Caelo	Hypromellose 4000	16224408	1
Caelo	Hypromellose 4000	16224409	11
Caelo	Methylcellulose	16284003	8
Caelo	Methylcellulose	16284004	2
Caelo	Methylcellulose	16284006	11
Caelo	Methylcellulose	1628404	1
Caelo	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	2
Caelo	Hypromellose 4000	16H23-B02-325994	1
Caelo	Hypromellose 4000	16H23-B02-332066	1
Caelo	Hypromellose 4000	17115004	2
Caelo	Hypromellose 4000	17115005	20
Caelo	Hypromellose 4000	17115008	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hypromellose 4000	171150085501	1
Caelo	Hypromellose 4000	17132101	1
Caelo	Methylcellulose	17170404	6
Caelo	Methylcellulose	17170405	11
Caelo	Methylcellulose	17170406	1
Caelo	Hypromellose 4000	180215H/17115004	1
Caelo	Methylcellulose	18045101	11
Caelo	Methylcellulose	18045103	2
Caelo	Methylcellulose	18045107	2
Caelo	Methylcellulose	18045110	1
Caelo	Methylcellulose	18045114	2
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	18114601	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	18114607	2
Caelo	Hypromellose 4000	18132101	16
Caelo	Hypromellose 4000	18132102	5
Caelo	Hypromellose 4000	18132105	20
Caelo	Hypromellose 4000	18132106	2
Caelo	Hypromellose 4000	18132109	13
Caelo	Hypromellose 4000	18132111	6
Caelo	Hypromellose 4000	18132111/18132109	1
Caelo	Hypromellose 4000	18132116	1
Caelo	Methylcellulose	183318002	3
Caelo	Methylcellulose	18331803	8
Caelo	Methylcellulose	18331804	1
Caelo	Methylcellulose	18331806	15
Caelo	Hypromellose 4000	18A17-B04-345100	1
Caelo	Hypromellose 4000	18D04-B03-350745	2
Caelo	Hypromellose 4000	18D04-B03-355144	1
Caelo	Hypromellose 4000	1906901	1
Caelo	Hypromellose 4000	1906908	1
Caelo	Hypromellose 4000	19069601	33
Caelo	Hypromellose 4000	19069608	16
Caelo	Hypromellose 4000	19069609	7
Caelo	Methylcellulose	192473003	4
Caelo	Methylcellulose	192473004	3
Caelo	Hypromellose 4000	192852004	2
Caelo	Hypromellose 4000	192852005	20
Caelo	Hypromellose 4000	19285205	1
Caelo	Hypromellose 4000	1969609	1
Caelo	Hypromellose 4000	19G17-B04-194255	1
Caelo	Hypromellose 4000	200000987006	1
Caelo	Hypromellose 4000	20000987003	4
Caelo	Hypromellose 4000	20000987004	13
Caelo	Hypromellose 4000	20000987006	10
Caelo	Hypromellose 4000	20000987007	5
Caelo	Hypromellose 4000	20004281002	4
Caelo	Hypromellose 4000	20004281003	1
Caelo	Methylcellulose	20004546004	2
Caelo	Methylcellulose	20004546008	2
Caelo	Methylcellulose	20021401	1
Caelo	Hypromellose 4000	21001141001	1
Caelo	Hypromellose 4000	21001141002	4
Caelo	Hypromellose 4000	21001141005	1
Caelo	Hypromellose 4000	210011411005	1
Caelo	Hydroxypropylcellulose (300 ...	21001994001	1
Caelo	Methylcellulose	5081404	1
Caelo	Hypromellose 4000	5121818	1
Caelo	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Hypromellose 4000	16224403	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Methylcellulose	18331803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Hypromellose 4000	20000987006	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Hypromellose 4000	19069609	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Hypromellose 4000	192852005	3
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Hypromellose 4000	20000987004	2
Caesar & Loretz GmbH/An...	Hypromellose 4000	19069601	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hypromellose 4000	19069601	2
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Hydroxypropylcellulose (300 ...	20000942005	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hypromellose 4000	20000987004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hypromellose 4000	20004281003	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Methylcellulose	18331806	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hypromellose 4000	19069608	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Methylcellulose	17170405	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Hypromellose 4000	19069601	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Hydroxypropylcellulose (300 ...	20003818001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Methylcellulose	18331806	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hypromellose 4000	19069601	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Hypromellose 4000	20000987004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Methylcellulose	20004546004	1
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	12044922	1
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	18045107	1
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	18045114	1
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxypropylcellulose (300 ...	18114605	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	18132105	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	18132109	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	18132111	3
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	18331803	3
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	18331806	6
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	19069601	7
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	19069608	1
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	192473003	3
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	192473004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	192852004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	192852005	6
Caesar & Loretz GmbH	Hydroxypropylcellulose (300 ...	20000942007	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	20000987004	2
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	20000987006	2
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	20004281003	1
Caesar & Loretz GmbH	Methylcellulose	20004546004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	21001141002	1
Caesar & Loretz GmbH	Hypromellose 4000	21001141005	1
Caesar & Loretz	Hypromellose 4000	17115005	1
Caesar & Loretz	Hypromellose 4000	17115008	1
Caesar & Loretz	Hypromellose 4000	18132116	1
Cealo / AHD 19.09.2019 ...	Hypromellose 4000	19069601	1
Cealo/Gehe	Hypromellose 4000	18132101	1
cealo	Methylcellulose	15179602	1
Cealo	Hypromellose 4000	192852004	1
DOW Chemical Company Mi...	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
DOW chemical Company Mi...	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	1
Euro OTC	Methylcellulose	10247609	1
Euro OTC	Methylcellulose	15179602	1
Euro OTC	Methylcellulose	16284003	1
Euro OTC	Hypromellose 4000	18132105	1
Fagron	Hypromellose 4000	10G09-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	12A30-N02	3
Fagron	Hypromellose 4000	12D03-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	12E02-N03	3
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	12G23-N03	1
Fagron	Methylcellulose	12H06-N06	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose 4000	12H20-N05	1
Fagron	Methylcellulose	13/26-N04	1
Fagron	Methylcellulose	131301(09)	1
Fagron	Hypromellose 4000	13D03N03	1
Fagron	Hypromellose 4000	13D03-N03	7
Fagron	Methylcellulose	13E02-B03-290531	3
Fagron	Hypromellose 4000	13E02-B03-290532	1
Fagron	Hypromellose 4000	13h09-m04	1
Fagron	Hypromellose 4000	13H09-N04	9
Fagron	Methylcellulose	14A28-B04-295982	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C-05B03	1
Fagron	Hypromellose 4000	14c05-B03-294708	1
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294708	4
Fagron	Hypromellose 4000	14C05-B03-294711	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11	3
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	6
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-296851	1
Fagron	Hypromellose 4000	14g02-b11-302118	2
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302118	6
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302119	1
Fagron	Hypromellose 4000	14G02-B11-302121	1
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05	1
Fagron	Hypromellose 4000	15B02-B05-308852	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-310845	2
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	9
Fagron	Hypromellose 4000	15G08B14314185	2
Fagron	Hypromellose 4000	15g08-b14-314845	1
Fagron	Methylcellulose	15G08B14314845	1
Fagron	Hypromellose 4000	15G08-B14-314845	7
Fagron	Hypromellose 4000	16B16_B07	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07_321327	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318276	2
Fagron	Hypromellose 4000	16b16-b07-318531	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-318531	8
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	2
Fagron	Hypromellose 4000	16B-16-B07-321327	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321328	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-321579	1
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-323114	3
Fagron	Hypromellose 4000	16B16-B07-325280	7
Fagron	Hypromellose 4000	16H23B-02	1
Fagron	Hypromellose 4000	16H23-B02-325994	1
Fagron	Hypromellose 4000	16H23-B02-332066	8
Fagron	Hypromellose 4000	17115005	1
Fagron	Hypromellose 4000	18A17-B04	2
Fagron	Hypromellose 4000	18A17-B04-345100	4
Fagron	Hypromellose 4000	18A17-B04-346208	1
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03	4
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-348465	6
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-350745	3
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-35144	1
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-352349	1
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-352746	2
Fagron	Hypromellose 4000	18D04-B03-355144	3
Fagron	Hypromellose 4000	18G17-B04-194255	1
Fagron	Hypromellose 4000	19G17-B04	2
Fagron	Hypromellose 4000	19G17-B04-194255	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hypromellose 4000	19G17-B04-194735	3
Fagron	Hypromellose 4000	1A01012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	1J31012N11	3
Fagron	Hypromellose 4000	1K01012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	20110612-2	1
Fagron	Hypromellose 4000	20D22-B02	1
Fagron	Hypromellose 4000	20D22-B02-197710	5
Fagron	Hypromellose 4000	20D22-B02-1977101	1
Fagron	Hypromellose 4000	20D22-B02-197711	3
Fagron	Hypromellose 4000	20D2-B02-197710	1
Fagron	Hypromellose 4000	20G14-B01	2
Fagron	Hypromellose 4000	220401M	1
Fagron	Hypromellose 4000	2818A-01860	1
Fagron	Hypromellose 4000	2H12012N12	1
Fagron	Hypromellose 4000	325994	1
Fagron	Hypromellose 4000	349970	1
Fagron	Hypromellose 4000	3G08012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	615I-01860	1
Fagron	Hypromellose 4000	700182-0001	2
Fagron	Hypromellose 4000	9088155	2
Fagron	Hypromellose 4000	B02-1977100	1
Fagron	Hypromellose 4000	D180F8Q011	1
Fagron	Hypromellose 4000	D180HBA012	1
Fagron	Hypromellose 4000	D180J45013	1
Fagron	Hypromellose 4000	YI16012N11	1
Fagron	Hypromellose 4000	ZH19012N12	1
Fargon/Gehe	Hypromellose 4000	18D04-B03-352746	1
Fiebig	Methylcellulose	18045101	1
Fragon/Phoenix	Hypromellose 4000	18D04-b03-349970	1
FRAGON/Poenix	Hypromellose 4000	16B16-B07-18276	1
Gatt-Koller / Phoenix	Hypromellose 4000	14C05-B03-291647	2
Gatt-Koller	Methylcellulose	18045107	1
Gehe / 26.10.12 Fragon	Hypromellose 4000	9D30-N05	1
Gehe amax	Hypromellose 4000	19G17-B04-194735	1
Gehe	Hypromellose 4000	14G02-B11	1
Gehe	Hypromellose 4000	15G08-B14-310845	1
Gehe	Methylcellulose	16284003	1
GEHE	Hypromellose 4000	16H23-B02	1
GEHE	Hypromellose 4000	17115008	1
GEHE	Hypromellose 4000	18049201	1
GEHE	Hypromellose 4000	18A17-B04	3
Gehe	Hypromellose 4000	19069601	1
gehe	Hypromellose 4000	192852004	1
Jenne	Hypromellose 4000	15G08-B14	1
Jenne	Hypromellose 4000	18D04-B03-350745	1
Kehr	Hypromellose 4000	17115005	1
L12	Hypromellose 4000	16224406	1
L12	Methylcellulose	16284003	1
L12	Hypromellose 4000	17115008	1
L12	Methylcellulose	17170405	1
Nachprüfung 2609	Hypromellose 4000	11H26-N01	1
Nachprüfung	Hypromellose 4000	3082019-3	1
Noweda	Hypromellose 4000	1315505	1
Noweda	Hypromellose 4000	17115008	1
Noweda	Methylcellulose	17170405	1
Noweda	Hydroxypropylcellulose (300 …	18114605	1
Noweda	Hypromellose 4000	18132111	1
Noweda	Methylcellulose	18331806	1
Noweda	Hypromellose 4000	18D04-B03-355144	1
Noweda	Hypromellose 4000	D180HBA012	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix/Cealo	Methylcellulose	17170404	1
Phoenix	Hypromellose 4000	13E02-B03	1
Phoenix	Hypromellose 4000	14c05-b03-294708	1
Phoenix	Hypromellose 4000	16224407	1
Phoenix	Hypromellose 4000	16B16-B07	2
Phoenix	Hypromellose 4000	16B16-B07-321327	1
Phoenix	Methylcellulose	18331803	1
Phönix Gotha	Hypromellose 4000	14G02-B11-296850	1
Phonix	Hypromellose 4000	13H09-N04	1
Phönix	Hypromellose 4000	16224403	1
PHÖNIX	Hypromellose 4000	16H23-B02-325994	1
Sanacorp 08.11.21, 22,95EUR	Hypromellose 4000	211125H	1
Sanacorp	Methylcellulose	1717405	1
Sanacorp	Methylcellulose	18331803	1
Sanacorp	Hypromellose 4000	19069608	1
Sanacorp	Hypromellose 4000	2H12012N12	1

- 181 849 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 404 Chargen von 710 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylcellulosen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	955	0	132 746
Typ B	0	490	0	146 184
Typ C	0	870	9	181 849

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylcellulosen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,3717 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7755 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,9761 % (> 98,6348 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20686	20686	0,00	182,77
20705	20705	0,00	159,62
20919	20919	0,00	169,24
20931	20919	7,69	173,02
21570	22457	15,05	160,39
21702	20919	30,22	165,11
21767	21767	0,00	175,76
22258	21767	15,92	181,48
22457	22457	0,00	159,64
22609	26148	28,57	178,19
23224	22457	11,34	160,55
24249	24249	0,00	163,35
25060	20919	84,48	162,58
25188	22457	19,20	155,90
25230	25230	0,00	173,00
25231	25231	0,00	174,03
25286	25286	0,00	155,56
25426	21767	8,27	178,71
25622	25622	0,00	164,83
25981	21767	17,57	175,15
26148	26148	0,00	176,42

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Methylprednisolon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20953-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Methylprednisolon; Methylprednisolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Methylprednisolon	4	3	2

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ethinylestradiol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Methylprednisolonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonpivalat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	105,88	–
⋮	⋮	⋮
Prednisolon, mikronisiert	>50	73,58
Betamethason, mikronisiert	>50	85,96
Tyrothricin	>50	86,04
Triamcinolonacetonid	>50	95,40
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	>50	98,49
Gramicidin	>50	156,72
Dexamethason	>50	164,65

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Methylprednisolon	13G19-N05	20953	40	1402438
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275	45	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22275SI	45	AR-16-FG-009102-01
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354	45	20151026
Fagron	Methylprednisolon	15I04-B05-311572	22354SI	45	20151026
Fagron	Methylprednisolon	18E16-B02-B02-358166	24572	40	20180611
Fagron	Methylprednisolon	21C30-F03-377878	25725	50	20210505
Fagron	Methylprednisolon	21C30-F03-377878	25725SI	50	20210505

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 133 341 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 230 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	12D17-N04	20650	40
Fagron	Methylprednisolon	15L15-B01-321887	23229	40
Fagron	Methylprednisolon	18A03-B05-345742	23997	40
Fagron	Methylprednisolon	15L15-B01-321887	23229SI	30
Fagron	Methylprednisolon	18A03-B05-345742	23997SI	40
Fagron	Methylprednisolon	18E16-B02-B02-358166	24572SI†	40

- 146 444 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methylprednisolon	`12D17-N04`	1
Fagron	Methylprednisolon	`18A03-B05`	1

- 182 726 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Methylprednisolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	230	0	146 444
Typ C	0	2	0	182 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Methylprednisolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,3913 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9004 %)	k.A. (k.A.)

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20953	20953	0,00	147,55
22275	22275	0,00	152,63
22354	22275	5,68	154,53
24572	22275	12,83	150,01
25725	22275	24,03	145,38

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21662-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat; Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat	4	2	5

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cinchocainhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	174,12	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Metoclopramidhyd…	14193102	21662	60	AR-15-FG-002889-01
Caelo	Metoclopramidhyd…	14193102	21746	60	20140725
Caelo	Metoclopramidhyd…	15421101	23234	40	20160226
Fagron	Metoclopramidhyd…	20G14-F05-374155	25584	40	20200826
Gatt-Koller	Metoclopramidhyd…	20170236	24410	40	20170724

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	15421102	23718	40
Fagron	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	21F07-B08-213763	25863	50

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 22 Spektren von 21 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramid-hydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	14193101	1
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	15227001	17
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	2818Q-01869	1
Caelo	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	3414U-018969	1
Caesar&loretz,Phoenix	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	14193101	1
Fragon/ Sanacorp	Metoclopramidhydrochlorid-Mo…	1/17M	1

- 182 706 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 616 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	22	0	182 706

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 72,7273 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21662	21662	0,00	214,04
21746	21662	5,18	215,39
23234	21662	7,69	211,92
24410	21662	6,65	217,07
25584	21662	16,00	219,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metoprololtartrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21753-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metoprololtartrat; Metoprololi tartras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Metoprololtartrat	6	3	57

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Metoprololsuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	134,99	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP02218MT	24596	40	20190220
Euro OTC	Metoprololtartrat	2001021	25098	40	20200116*
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22927	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22943	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	22944	40	20160627
Fagron	Metoprololtartrat	19K20-F03-366934	25061	40	20191218

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Metoprololtartrat	309905RII	21753	60	AR-15-FG-006635-01
Inresa	Metoprololtartrat	405005RII	21805	60	20140430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Metoprololtartrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-359370	24825	40
Fagron	Metoprololtartrat	21E10-F03-378925	25752	40
Inresa	Metoprololtartrat	405005RIIC	22908	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 167 Spektren von 112 *Apo-Ident*-Kunden aus 62 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat*.
- 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
	Metoprololtartrat		1
Andor	Metoprololtartrat	APMTP0117MT	1
Antares	Metoprololtartrat	1014Q-07308	1
apomix	Metoprololtartrat	18K26-B01-355911	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP00117MT	16
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP02218	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTP02218MT	14
Audor Pharma	Metoprololtartrat	APMTPOC117MT	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	MTP00117MT	1
Audor Pharma	Metoprololtartrat	MTP02218	1
Caelo	Metoprololtartrat	1729314P-200715-1	1
Caelo	Metoprololtartrat	17G03-B09-351672	1
Caelo	Metoprololtartrat	1919I-03763	1
Caelo	Metoprololtartrat	APMT00117MT	1
Euro OTC	Metoprololtartrat	2001021-01	17
Euro OTC	Metoprololtartrat	AP20112701	1
Euro OTC	Metoprololtartrat	MTP02218	2
Fagro	Metoprololtartrat	16MD000095	1
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-325535	1
Fagron	Metoprololtartrat	16E31-B03-327107	23
Fagron	Metoprololtartrat	1700305RII	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B03-353935	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-340197	3
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-342813	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-345302	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-347089	1
Fagron	Metoprololtartrat	17g03-B09-350669	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-350669	3
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-351672	1
Fagron	Metoprololtartrat	17G03-B09-353935	2
Fagron	Metoprololtartrat	1802705RII	1
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01	2
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-355910	1
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-355911	2
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-359370	7
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-359371	3
Fagron	Metoprololtartrat	18K26-B01-362451	2
Fagron	Metoprololtartrat	18KS26-B01	1
Fagron	Metoprololtartrat	1902205RII	1
Fagron	Metoprololtartrat	190205RII	1
Fagron	Metoprololtartrat	19K20-F03-366934	7
Fagron	Metoprololtartrat	19K20-F03-366935	1
Fagron	Metoprololtartrat	20H06-F04	2
Fagron	Metoprololtartrat	20H06F04373426	2
Fagron	Metoprololtartrat	20H06-F04-373426	2
Fagron	Metoprololtartrat	21E10-F03-378925	4
Fagron	Metoprololtartrat	21E10-F03-378925/210060 5RII	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metoprololtartrat	21E10-F03-378926	2
Fagron	Metoprololtartrat	B01-3593700	1
Fagron	Metoprololtartrat	B01-3624501	1
Fagron	Metoprololtartrat	F03-3669304	2
Fagron	Metoprololtartrat	F03-3789205	1
Fagron	Metoprololtartrat	F03-3789205	1
Gehe	Metoprololtartrat	21E-10-F03	1
HELIOS Klinikum Erfurt/…	Metoprololtartrat	405005RIIC	1
Inresa	Metoprololtartrat	4050005RIIB	1
Inresa	Metoprololtartrat	405005RIIB	1
Inresa	Metoprololtartrat	504005RIIC/29082016	1
Klosterring	Metoprololtartrat	17G03-B09-345301	1
Noweda	Metoprololtartrat	18K26-B01-3593705	1
Noweda	Metoprololtartrat	18K26-B01-362451	1
Sanacorp	Metoprololtartrat	2001021-01	1
Sidonia	Metoprololtartrat	405005RIIC/09062017	1
Sigma Adrich/Alliance H.	Metoprololtartrat	PHR1076	1
Sigma-Aldrich GmbH	Metoprololtartrat	LRAA6905	4
Th. Geyer	Metoprololtartrat	56392-17-7	1

- 182 561 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 560 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metoprololtartrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	164	3	182 561

Die Substanz/Substanzgruppe *Metoprololtartrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,2036 % (> 96,4072 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21753	21753	0,00	149,75
21805	21753	5,30	150,35
22927	21753	9,17	145,48
22943	21753	4,75	148,28
22944	25098	7,14	144,07
24596	25098	8,15	145,14
25061	21753	9,38	151,28
25098	25098	0,00	144,08

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Metronidazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20001-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Metronidazol; Metronidazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Metronidazol	9	17	642

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Metronidazolbenzoat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	94,51	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Metronidazol	12110410	20857	40	20120515
Caelo	Metronidazol	13095007	21356	40	20130426
Caelo	Metronidazol	13095007	21360	40	20130426
Caelo	Metronidazol	160892	22472	60	20160413*
Caelo	Metronidazol	20002297	25565	40	20200902*
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	21213	40	20130627

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Metronidazol	1508004	21881	60	20150819*
Euro OTC	Metronidazol	2005029	25330	40	20200820*
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	21212	40	20130516
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	22835	40	20161013

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 261 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 690 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Metronidazol	13095005	21214	40
Caelo	Metronidazol	172905	23808	40
Caelo	Metronidazol	190102	24558	40
Caelo	Metronidazol	21002293	25851	50
Euro OTC	Metronidazol	1609028	22751	40
Euro OTC	Metronidazol	1612013	22917	40
Euro OTC	Metronidazol	1701039	23132	40
Euro OTC	Metronidazol	1707008	23542	30
Euro OTC	Metronidazol	1706022	23550	30
Euro OTC	Metronidazol	1802007	23946	40
Euro OTC	Metronidazol	1807039	24203	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1901042	24449	40
Euro OTC	Metronidazol	1906012	24766	40
Euro OTC	Metronidazol	1908028	24864	40
Euro OTC	Metronidazol	2007002	25328	40
Euro OTC	Metronidazol	2103002	25677	50
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355868	24586	40
Caelo	Metronidazol	21002293	25851SI	10

- 145 984 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4225 Spektren von 1005 *Apo-Ident*-Kunden aus 680 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 638 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Metronidazol	15253007	2
17270001	Metronidazol	17058026	1
A.H. 19.02.13 ek: 5,86EUR	Metronidazol	12G04-N15	1
ACM	Metronidazol		1
AHD 03.02.17	Metronidazol	16089212	1
AHD 13.10.17 E.k:6,56	Metronidazol	17058003	1
AHD	Metronidazol	15253005	1
AHD	Metronidazol	16I19-B04-329160	2
AHD	Metronidazol	17290518	1
AHD	Metronidazol	19000516007	1
ALH	Metronidazol	1609028-01	1
Alliance Health 20.05.2...	Metronidazol	1307042-01	2
Alliance Health 23.01.2...	Metronidazol	1212001-02	1
Alliance Healthcare	Metronidazol	12110415	1
Alliance	Metronidazol	12339502	1
Allianz Healthcare	Metronidazol	19g02-b04	1
Anzag 21.10.14 EK 2.85	Metronidazol	13095007	1
Anzag 15.12.17 3.41	Metronidazol	1705812	1
Anzag	Metronidazol	11373512	1
anzag	Metronidazol	14C14-B02-291276	2
Anzag	Metronidazol	1505024-01	1
Anzag	Metronidazol	15253022	1
Anzag	Metronidazol	20004568005	1
Anzag;14,21EUR;16.04.15	Metronidazol	13214012	1
api-ident	Metronidazol	16/19-B04	1
Apo Ident	Metronidazol	1807039-03	1
Apoident,Phönix, 09.11....	Metronidazol	1701039-01	1
Apo-ident	Metronidazol	108703902	1
apo-ident	Metronidazol	1807039-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apo-ident	Metronidazol	1901042-01	2
Apotheke an der Bornhei…	Metronidazol	16089223	1
Audor Pharma	Metronidazol	1908028-02	1
Bombastus	Metronidazol	123Validierung	1
Bombastus	Metronidazol	13214018	1
Bombastus	Metronidazol	15253032	1
Bombastus	Metronidazol	16089220	1
Bombastus	Metronidazol	1609028-01	1
Bombastus	Metronidazol	17C10-B04-346280	1
Bombastus	Metronidazol	18026401	1
Caelo	Metronidazol		6
Caelo	Metronidazol	10112903	1
Caelo	Metronidazol	10112907	1
Caelo	Metronidazol	102311870	1
Caelo	Metronidazol	10368310	1
Caelo	Metronidazol	10368311	1
Caelo	Metronidazol	10368313	1
Caelo	Metronidazol	10368318	1
Caelo	Metronidazol	10368319	1
Caelo	Metronidazol	1061804	2
Caelo	Metronidazol	1109030-01	2
Caelo	Metronidazol	1112028-01	1
Caelo	Metronidazol	11319807	1
Caelo	Metronidazol	11319810	2
Caelo	Metronidazol	11319812	1
Caelo	Metronidazol	11319816	2
Caelo	Metronidazol	11319818	2
Caelo	Metronidazol	11319819	1
Caelo	Metronidazol	11319823	5
Caelo	Metronidazol	11319824	2
Caelo	Metronidazol	11319825	3
Caelo	Metronidazol	113214021	1
Caelo	Metronidazol	11F15-N07	1
Caelo	Metronidazol	11h11-n03	1
Caelo	Metronidazol	1201156	1
Caelo	Metronidazol	12081507	1
Caelo	Metronidazol	12091403	1
Caelo	Metronidazol	1210411	1
Caelo	Metronidazol	12110105	1
Caelo	Metronidazol	12110403	1
Caelo	Metronidazol	12110405	8
Caelo	Metronidazol	121104085	1
Caelo	Metronidazol	12110411	5
Caelo	Metronidazol	12110412	5
Caelo	Metronidazol	12110413	4
Caelo	Metronidazol	12110414	3
Caelo	Metronidazol	12110415	4
Caelo	Metronidazol	12110421	6
Caelo	Metronidazol	12110422	16
Caelo	Metronidazol	12110423	1
Caelo	Metronidazol	121203001	2
Caelo	Metronidazol	1212030-21	1
Caelo	Metronidazol	12339501	7
Caelo	Metronidazol	12339502	18
Caelo	Metronidazol	12339503	6
Caelo	Metronidazol	12339504	6
Caelo	Metronidazol	12339507	7
Caelo	Metronidazol	12339508	4
Caelo	Metronidazol	12339509	4
Caelo	Metronidazol	12339510	10

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	12339511	14
Caelo	Metronidazol	12339519	12
Caelo	Metronidazol	12339520	4
Caelo	Metronidazol	12339521	1
Caelo	Metronidazol	12339526	1
Caelo	Metronidazol	12359501	1
Caelo	Metronidazol	1239504	1
Caelo	Metronidazol	12L17-N11	3
Caelo	Metronidazol	13041503	1
Caelo	Metronidazol	1307002	1
Caelo	Metronidazol	1307002-02	1
Caelo	Metronidazol	1307042-01	1
Caelo	Metronidazol	13095001	10
Caelo	Metronidazol	13095002	8
Caelo	Metronidazol	13095003	11
Caelo	Metronidazol	13095004	11
Caelo	Metronidazol	13095005	4
Caelo	Metronidazol	13095006	7
Caelo	Metronidazol	13095007	5
Caelo	Metronidazol	13095011	3
Caelo	Metronidazol	13095012	13
Caelo	Metronidazol	13095013	13
Caelo	Metronidazol	13095017	3
Caelo	Metronidazol	13095018	6
Caelo	Metronidazol	13095019	7
Caelo	Metronidazol	13095020	5
Caelo	Metronidazol	1314013	1
Caelo	Metronidazol	13214001	13
Caelo	Metronidazol	13214002	17
Caelo	Metronidazol	132140022	1
Caelo	Metronidazol	13214003	11
Caelo	Metronidazol	13214009	7
Caelo	Metronidazol	13214010	5
Caelo	Metronidazol	13214011	2
Caelo	Metronidazol	13214012	3
Caelo	Metronidazol	13214013	1
Caelo	Metronidazol	13214014	10
Caelo	Metronidazol	13214015	8
Caelo	Metronidazol	13214016	3
Caelo	Metronidazol	13214017	3
Caelo	Metronidazol	13214018	4
Caelo	Metronidazol	13214019	7
Caelo	Metronidazol	13214021	1
Caelo	Metronidazol	13214024	3
Caelo	Metronidazol	13214025	6
Caelo	Metronidazol	13214029	9
Caelo	Metronidazol	1321409	1
Caelo	Metronidazol	13J21-N07	1
Caelo	Metronidazol	1407003-01	1
Caelo	Metronidazol	1407003-2	1
Caelo	Metronidazol	14111304	1
Caelo	Metronidazol	1412016-01	4
Caelo	Metronidazol	1412016-02	1
Caelo	Metronidazol	14b27-b31-291230	1
Caelo	Metronidazol	14B27-B31-291230	1
Caelo	Metronidazol	14B27-B31-291234	1
Caelo	Metronidazol	14c14-b01-295545	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291237	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291239	1
Caelo	Metronidazol	14C14-B02-291276	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	1505024-02	2
Caelo	Metronidazol	1508004-01	1
Caelo	Metronidazol	1508004-02	1
Caelo	Metronidazol	15121202	1
Caelo	Metronidazol	15215103	4
Caelo	Metronidazol	15215104	5
Caelo	Metronidazol	15215105	1
Caelo	Metronidazol	15215106	5
Caelo	Metronidazol	15215107	1
Caelo	Metronidazol	15215108	10
Caelo	Metronidazol	1523006	1
Caelo	Metronidazol	1523013	1
Caelo	Metronidazol	1523017	1
Caelo	Metronidazol	1523026	1
Caelo	Metronidazol	1525016	1
Caelo	Metronidazol	15253001	13
Caelo	Metronidazol	15253002	4
Caelo	Metronidazol	15253003	9
Caelo	Metronidazol	15253004	14
Caelo	Metronidazol	15253005	3
Caelo	Metronidazol	15253006	10
Caelo	Metronidazol	15253007	13
Caelo	Metronidazol	15253011	10
Caelo	Metronidazol	15253013	12
Caelo	Metronidazol	15253013/2016030911	1
Caelo	Metronidazol	15253015	13
Caelo	Metronidazol	15253016	13
Caelo	Metronidazol	15253017	14
Caelo	Metronidazol	15253018	5
Caelo	Metronidazol	15253019	3
Caelo	Metronidazol	15253020	5
Caelo	Metronidazol	15253021	7
Caelo	Metronidazol	15253022	5
Caelo	Metronidazol	15253024	12
Caelo	Metronidazol	15253026	19
Caelo	Metronidazol	15253027	12
Caelo	Metronidazol	15253028	9
Caelo	Metronidazol	15253029	5
Caelo	Metronidazol	15253032	13
Caelo	Metronidazol	15253033	7
Caelo	Metronidazol	15253034	1
Caelo	Metronidazol	15258016	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303293	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303297	1
Caelo	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-326150	1
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-326155	1
Caelo	Metronidazol	16/19-B04-329160	1
Caelo	Metronidazol	16051703	1
Caelo	Metronidazol	16056235	1
Caelo	Metronidazol	16089123	1
Caelo	Metronidazol	1608918	1
Caelo	Metronidazol	16089201	5
Caelo	Metronidazol	16089202	11
Caelo	Metronidazol	16089209	15
Caelo	Metronidazol	16089212	17
Caelo	Metronidazol	16089213	19
Caelo	Metronidazol	16089215	14
Caelo	Metronidazol	16089215/1140217	1
Caelo	Metronidazol	16089216	8

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	16089217	8
Caelo	Metronidazol	16089218	12
Caelo	Metronidazol	16089219	16
Caelo	Metronidazol	16089220	18
Caelo	Metronidazol	16089221	11
Caelo	Metronidazol	16089222	11
Caelo	Metronidazol	16089223	5
Caelo	Metronidazol	16089224	4
Caelo	Metronidazol	16089225	1
Caelo	Metronidazol	16089228	14
Caelo	Metronidazol	16089228-20170818Ma4	1
Caelo	Metronidazol	16089229	13
Caelo	Metronidazol	16089231	3
Caelo	Metronidazol	16089235	11
Caelo	Metronidazol	16089236	2
Caelo	Metronidazol	160892365302	1
Caelo	Metronidazol	160902801	1
Caelo	Metronidazol	1609028-01	7
Caelo	Metronidazol	161201301	1
Caelo	Metronidazol	1612013-01	1
Caelo	Metronidazol	1619-b04-326150	1
Caelo	Metronidazol	16253015	1
Caelo	Metronidazol	16D15-B50-324137	1
Caelo	Metronidazol	16I19-B04-329167	1
Caelo	Metronidazol	1701039-01	2
Caelo	Metronidazol	170580001	2
Caelo	Metronidazol	17058001	14
Caelo	Metronidazol	17058002	11
Caelo	Metronidazol	17058003	12
Caelo	Metronidazol	170580035444	1
Caelo	Metronidazol	17058004	7
Caelo	Metronidazol	17058005	14
Caelo	Metronidazol	1705801	1
Caelo	Metronidazol	17058010	12
Caelo	Metronidazol	17058011	16
Caelo	Metronidazol	17058012	20
Caelo	Metronidazol	17058012/2231117	1
Caelo	Metronidazol	170580123	1
Caelo	Metronidazol	17058013	17
Caelo	Metronidazol	17058013-20180404Ma4	1
Caelo	Metronidazol	17058013-20180619Ma6	1
Caelo	Metronidazol	17058014	20
Caelo	Metronidazol	17058015	18
Caelo	Metronidazol	17058016	26
Caelo	Metronidazol	170580165554	1
Caelo	Metronidazol	17058017	16
Caelo	Metronidazol	17058018	24
Caelo	Metronidazol	17058019	22
Caelo	Metronidazol	17058026	18
Caelo	Metronidazol	17058027	14
Caelo	Metronidazol	1706022-01	2
Caelo	Metronidazol	17070008-01	1
Caelo	Metronidazol	1707008-01	6
Caelo	Metronidazol	1707008-02	1
Caelo	Metronidazol	17250517	1
Caelo	Metronidazol	1729027	1
Caelo	Metronidazol	17290503	22
Caelo	Metronidazol	17290504	23
Caelo	Metronidazol	17290506	26
Caelo	Metronidazol	17290507	25

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	17290509	9
Caelo	Metronidazol	17290512	30
Caelo	Metronidazol	172905125723	1
Caelo	Metronidazol	17290513	5
Caelo	Metronidazol	17290515	3
Caelo	Metronidazol	17290517	47
Caelo	Metronidazol	17290518	56
Caelo	Metronidazol	17290519	10
Caelo	Metronidazol	17290525	52
Caelo	Metronidazol	17290526	13
Caelo	Metronidazol	17290527	46
Caelo	Metronidazol	17290532	33
Caelo	Metronidazol	17290533	29
Caelo	Metronidazol	17290534	3
Caelo	Metronidazol	17290625	1
Caelo	Metronidazol	172990507	1
Caelo	Metronidazol	174058019	1
Caelo	Metronidazol	175058013	1
Caelo	Metronidazol	1758017	1
Caelo	Metronidazol	1790504	1
Caelo	Metronidazol	1790512	1
Caelo	Metronidazol	1790517	1
Caelo	Metronidazol	179290525	1
Caelo	Metronidazol	17C10-B04-346275	2
Caelo	Metronidazol	17C10-B04-346280	1
Caelo	Metronidazol	1802007-01	1
Caelo	Metronidazol	180264001	1
Caelo	Metronidazol	18026401	13
Caelo	Metronidazol	18051201	1
Caelo	Metronidazol	18061803	1
Caelo	Metronidazol	1807039-01	2
Caelo	Metronidazol	1807039-03	1
Caelo	Metronidazol	18071401	1
Caelo	Metronidazol	18B28-B50	1
Caelo	Metronidazol	190000516008	1
Caelo	Metronidazol	19000516001	11
Caelo	Metronidazol	190005160016	1
Caelo	Metronidazol	19000516002	29
Caelo	Metronidazol	19000516003	7
Caelo	Metronidazol	19000516006	23
Caelo	Metronidazol	19000516007	29
Caelo	Metronidazol	19000516008	22
Caelo	Metronidazol	19000516010	24
Caelo	Metronidazol	190005-16010	1
Caelo	Metronidazol	19000516012	3
Caelo	Metronidazol	19000516016	21
Caelo	Metronidazol	19000516017	13
Caelo	Metronidazol	19000516019	8
Caelo	Metronidazol	1900214	1
Caelo	Metronidazol	1900516010	1
Caelo	Metronidazol	1901020	1
Caelo	Metronidazol	190102003	4
Caelo	Metronidazol	19010201	21
Caelo	Metronidazol	19010202	23
Caelo	Metronidazol	19010203	33
Caelo	Metronidazol	19010210	21
Caelo	Metronidazol	19010211	31
Caelo	Metronidazol	19010212	31
Caelo	Metronidazol	19010213	22
Caelo	Metronidazol	19010214	18

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Metronidazol	19010215	18
Caelo	Metronidazol	19010216	16
Caelo	Metronidazol	19011909	1
Caelo	Metronidazol	19012011	1
Caelo	Metronidazol	1901210	1
Caelo	Metronidazol	1901214	1
Caelo	Metronidazol	190601201	1
Caelo	Metronidazol	190802802	1
Caelo	Metronidazol	1910203	1
Caelo	Metronidazol	1957059	1
Caelo	Metronidazol	1957069	1
Caelo	Metronidazol	19G02-B04-362815	1
Caelo	Metronidazol	20004567001	5
Caelo	Metronidazol	200045680016	1
Caelo	Metronidazol	20004568003	23
Caelo	Metronidazol	20004568004	10
Caelo	Metronidazol	20004568005	20
Caelo	Metronidazol	20004568008	3
Caelo	Metronidazol	20004568009	23
Caelo	Metronidazol	20004568013	9
Caelo	Metronidazol	20004568015	4
Caelo	Metronidazol	20004568016	4
Caelo	Metronidazol	2004568016	1
Caelo	Metronidazol	20121121	1
Caelo	Metronidazol	2013U-01870	1
Caelo	Metronidazol	20140612-12	1
Caelo	Metronidazol	2022015B	1
Caelo	Metronidazol	2071304	1
Caelo	Metronidazol	20G07f03372286	1
Caelo	Metronidazol	21002293004	1
Caelo	Metronidazol	21002293005	3
Caelo	Metronidazol	2100293005	1
Caelo	Metronidazol	23011504	1
Caelo	Metronidazol	23021713	1
Caelo	Metronidazol	27092014A	1
Caelo	Metronidazol	2750	1
Caelo	Metronidazol	280218010	1
Caelo	Metronidazol	28061204	1
Caelo	Metronidazol	2813E1870	1
Caelo	Metronidazol	3112M-01870	1
Caelo	Metronidazol	320F01870	1
Caelo	Metronidazol	3301	1
Caelo	Metronidazol	338(intern)	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD16	1
Caelo	Metronidazol	39/AKD4	1
Caelo	Metronidazol	3947/V04/16	1
Caelo	Metronidazol	49(17290526)	1
Caelo	Metronidazol	6003	1
Caelo	Metronidazol	604081626	1
Caelo	Metronidazol	607211870	1
Caelo	Metronidazol	614U1870	1
Caelo	Metronidazol	7031401	1
Caelo	Metronidazol	7071405	1
Caelo	Metronidazol	7091714	1
Caelo	Metronidazol	8012014B	1
Caelo	Metronidazol	820I-01870	1
Caelo	Metronidazol	9715621	1
Caelo	Metronidazol	C04171127	1
Caelo	Metronidazol	F170013	1
Caeolo/Phönix	Metronidazol	16089228	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caeolo/Sanacorp	Metronidazol	17058019	1
Caeolo/Sanacorp	Metronidazol	17290518	1
Caesar & Lorenz GmbH	Metronidazol	15253013	1
Caesar & Lorenz/Holderm...	Metronidazol	20004568013	2
Caesar & Lorenz	Metronidazol	13095013	1
Caesar & Loretz / AHD	Metronidazol	19000516008	1
Caesar & Loretz / AHD	Metronidazol	19010210	2
Caesar & Loretz /Phönix	Metronidazol	19000516007	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Metronidazol	17058001	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Metronidazol	19000516006	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Metronidazol	19010212	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Metronidazol	19010213	1
Caesar & Loretz GmbH Je...	Metronidazol	19000516016	1
Caesar & Loretz GmbH/ A...	Metronidazol	19010214	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Metronidazol	19000516016	1
Caesar & Loretz GmbH/ J...	Metronidazol	21002293003	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Metronidazol	19000516006	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Metronidazol	19010211	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Metronidazol	19000516002	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Metronidazol	19000516019	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Metronidazol	19010214	1
Caesar & Loretz GmbH/ p...	Metronidazol	17290525	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Metronidazol	19000516002	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Metronidazol	20004568003	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Metronidazol	19000516002	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Metronidazol	19000516019	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Metronidazol	19000516001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Metronidazol	19000516007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Metronidazol	19010201	2
Caesar & Loretz GmbH/gehe	Metronidazol	19010202	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Metronidazol	1908028-01	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Metronidazol	20004568016	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Metronidazol	19000516003	1
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Metronidazol	19010214	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Metronidazol	19000516002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Metronidazol	20004568003	2
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Metronidazol	21002293003	3
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Metronidazol	1807039-02	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Metronidazol	190102003	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Metronidazol	19010212	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Metronidazol	19010213	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Metronidazol	20004567001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Metronidazol	19000516016	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Metronidazol	19000516007	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Metronidazol	20004568005	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Metronidazol	19000516002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Metronidazol	19000516010	3
Caesar & Loretz GmbH/No...	Metronidazol	19010203	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Metronidazol	19000516007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Metronidazol	17290527	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Metronidazol	19010215	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Metronidazol	20004568003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Metronidazol	20004568009	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Metronidazol	20004568016	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Metronidazol	19000516010	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Metronidazol	19000516012	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Metronidazol	19000516017	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Metronidazol	19010213	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Metronidazol	20004568004	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Metronidazol	20004568009	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	15253017	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	16089224	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17058027	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290504	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290512	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290517	5
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290518	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290525	9
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290526	7
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290527	7
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290532	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290533	3
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	17290534	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516001	3
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516002	7
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516006	6
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516007	7
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516008	6
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516010	6
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516012	5
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516016	3
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516017	5
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19000516019	3
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	190102002	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	190102003	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010201	4
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010202	10
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010203	11
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010210	4
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010211	13
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010212	5
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010213	6
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010214	3
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010215	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19010216	4
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19G02	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	19G02-B04	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004567001	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004568003	5
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004568004	9
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004568005	10
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004568008	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004568009	3
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004568013	2
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	20004568016	5
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	21002293005	1
Caesar & Loretz GmbH	Metronidazol	9000516006	1
Caesar & Loretz GmbHSan…	Metronidazol	19010202	1
Caesar & Loretz GmbHSan…	Metronidazol	19G02-B04-362816	1
Caesar & Loretz Hilden	Metronidazol	17290518	1
Caesar & Loretz Hilden	Metronidazol	19000516008	1
Caesar & Loretz Hilden	Metronidazol	19010212	1
Caesar & Loretz Hilden	Metronidazol	19010214	1
Caesar & Loretz/AHD	Metronidazol	19000516010	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Metronidazol	17290525	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Metronidazol	19000516008	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Metronidazol	19010211	1
Caesar & Loretz/Noweda	Metronidazol	20004568009	1
Caesar & Loretz	Metronidazol	16089212	1
Caesar & Loretz	Metronidazol	17058019	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz	Metronidazol	17290512	1
Caesar und Loretz GmbH	Metronidazol	17290503	1
Caesar&Lorenz	Metronidazol	20004568003	2
Caesar&Lorenz	Metronidazol	21002293002	3
Caesar&Lorenz	Metronidazol	21002293003	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Metronidazol	12339511	1
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Metronidazol	15253003	1
Caesar&Loretz GmbH	Metronidazol	19010210	1
Caesar&loretz,Phoenix	Metronidazol	12110410	1
Cealo/ Gehe	Metronidazol	19010213	1
Cealo/Gehe	Metronidazol	17290506	1
cealo/Gehe	Metronidazol	20004568003	1
Cealo/Sanacorp	Metronidazol	13095003	1
Cealo	Metronidazol	16089219	1
celo / Gehe	Metronidazol	123456	1
celo	Metronidazol	20004568003	3
Corden Pharma Bergamo S...	Metronidazol	C3356	1
Corden Pharma Bergamo S.p	Metronidazol	1807039-02	2
Corden Pharma Bergamo/ ...	Metronidazol	19010214	1
Corden Pharma Bergamo/A...	Metronidazol	F180012	1
Corden Pharma	Metronidazol	1212001-02	2
Corden/Noweda	Metronidazol	19010210	1
Corden/Noweda	Metronidazol	F180029	1
Delta	Metronidazol	17058001	1
Delta	Metronidazol	17290503	2
E Plus	Metronidazol	1707008-01	1
Ebert & Jacobi	Metronidazol	1609028-01	2
Ebert	Metronidazol	1412016-02	1
Ebert-Jacobi	Metronidazol	16089224	1
EuRho / Noweda	Metronidazol	1807039-03	3
EuRho/AHD	Metronidazol	1906012-01	1
EuRho/Jenne	Metronidazol	1802007-02	1
EuRho/Noweda	Metronidazol	180601M1706022-01	1
EuRho/Phönix	Metronidazol	1307002-01	1
EuRho	Metronidazol	110903002	1
EuRho	Metronidazol	1109030-02	1
EuRho	Metronidazol	1212001-02	1
EuRho	Metronidazol	1307042-02	1
Eurho	Metronidazol	1406010-01	1
EuRho	Metronidazol	1406010-01	1
EuRho	Metronidazol	1407003-01	1
EuRho	Metronidazol	1412016-01	1
eurho	Metronidazol	1612013-01	1
EuRho	Metronidazol	1612013-02	5
EuRho	Metronidazol	170103901	1
EuRho	Metronidazol	1701039-01	1
EuRho	Metronidazol	1706022-02	1
EuRho	Metronidazol	1707008-01	1
EuRho	Metronidazol	1802007-02	1
Eurho	Metronidazol	1807039-01	1
EuRho	Metronidazol	1807039-01	2
EuRho	Metronidazol	180703902	1
Eurho	Metronidazol	1908028-01	1
Eurimpharm	Metronidazol	140601001	1
EURO / Sanacorp	Metronidazol	160902801	1
Euro Gehe	Metronidazol	1707008-01	1
Euro OCT / Krieger	Metronidazol	1908028-02	1
Euro OTC	Metronidazol		4
Euro OTC	Metronidazol	10800401	1
Euro OTC	Metronidazol	1109016-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1109030-01	5
Euro OTC	Metronidazol	110903002	1
Euro OTC	Metronidazol	1109030-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1109030-03	2
Euro OTC	Metronidazol	1112028-01	4
Euro OTC	Metronidazol	1112028-02	7
Euro OTC	Metronidazol	121001-02	3
Euro OTC	Metronidazol	1212001-01	8
Euro OTC	Metronidazol	1212001-02	13
Euro OTC	Metronidazol	1212030-01	3
Euro OTC	Metronidazol	1212030-02	7
Euro OTC	Metronidazol	13070002-02	1
Euro OTC	Metronidazol	1307002-01	11
Euro OTC	Metronidazol	1307002-02	1
Euro OTC	Metronidazol	130704201	1
Euro OTC	Metronidazol	1307042-01	9
Euro OTC	Metronidazol	1307042-02	7
Euro OTC	Metronidazol	1308704201	1
Euro OTC	Metronidazol	13214010	1
Euro OTC	Metronidazol	13B06-N03	1
Euro OTC	Metronidazol	140601001	2
Euro OTC	Metronidazol	1406010-01	20
Euro OTC	Metronidazol	1407003	1
Euro OTC	Metronidazol	140700301	1
Euro OTC	Metronidazol	1407003-01	7
Euro OTC	Metronidazol	140700302	2
Euro OTC	Metronidazol	1407003-02	9
Euro OTC	Metronidazol	1412016	1
Euro OTC	Metronidazol	1412016-01	14
Euro OTC	Metronidazol	1412016-02	26
Euro OTC	Metronidazol	14120601	1
Euro OTC	Metronidazol	1418E-01870	1
Euro OTC	Metronidazol	1503004-01	1
Euro OTC	Metronidazol	150502401	3
Euro OTC	Metronidazol	1505024-01	14
Euro OTC	Metronidazol	150502402	1
Euro OTC	Metronidazol	1505024-02	7
Euro OTC	Metronidazol	1505024-03	3
Euro OTC	Metronidazol	150800	1
Euro OTC	Metronidazol	1508004	1
Euro OTC	Metronidazol	150800401	1
Euro OTC	Metronidazol	1508004-01	27
Euro OTC	Metronidazol	1508004-02	13
Euro OTC	Metronidazol	150804-01	1
Euro OTC	Metronidazol	15a20-b07-303294	1
Euro OTC	Metronidazol	1606028	1
Euro OTC	Metronidazol	16089222	1
Euro OTC	Metronidazol	16089224	1
Euro OTC	Metronidazol	1609023-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1609028	3
Euro OTC	Metronidazol	1609028-01	29
Euro OTC	Metronidazol	1609028-02	13
Euro OTC	Metronidazol	161201301	1
Euro OTC	Metronidazol	1612013-01	28
Euro OTC	Metronidazol	1612013-02	3
Euro OTC	Metronidazol	169028-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1701039	2
Euro OTC	Metronidazol	170103901	1
Euro OTC	Metronidazol	1701039-01	47
Euro OTC	Metronidazol	170139-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Metronidazol	1703028-01	1
Euro OTC	Metronidazol	17058005	1
Euro OTC	Metronidazol	1706022_01	1
Euro OTC	Metronidazol	170602201	1
Euro OTC	Metronidazol	1706022-01	15
Euro OTC	Metronidazol	1706022-02	3
Euro OTC	Metronidazol	170700801	3
Euro OTC	Metronidazol	1707008-01	50
Euro OTC	Metronidazol	170700802	1
Euro OTC	Metronidazol	1707008-02	9
Euro OTC	Metronidazol	1707039-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1707088-01	2
Euro OTC	Metronidazol	17290513	1
Euro OTC	Metronidazol	176022-01	1
Euro OTC	Metronidazol	180200701	1
Euro OTC	Metronidazol	1802007-01	14
Euro OTC	Metronidazol	1802007-02	3
Euro OTC	Metronidazol	1807030-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1807031-01	1
Euro OTC	Metronidazol	1807039	2
Euro OTC	Metronidazol	1807039/01	1
Euro OTC	Metronidazol	1807039-01	36
Euro OTC	Metronidazol	180703902	1
Euro OTC	Metronidazol	1807039-02	29
Euro OTC	Metronidazol	1807039-03	20
Euro OTC	Metronidazol	19010210	1
Euro OTC	Metronidazol	190104201	3
Euro OTC	Metronidazol	1901042-01	13
Euro OTC	Metronidazol	190104202	1
Euro OTC	Metronidazol	1901042-02	10
Euro OTC	Metronidazol	190601201	1
Euro OTC	Metronidazol	1906012-01	23
Euro OTC	Metronidazol	1906012-02	16
Euro OTC	Metronidazol	1908028	1
Euro OTC	Metronidazol	1908028-01	6
Euro OTC	Metronidazol	190802802	1
Euro OTC	Metronidazol	1908028-02	10
Euro OTC	Metronidazol	1908028-1	1
Euro OTC	Metronidazol	2005029-01	8
Euro OTC	Metronidazol	2005029-02	1
Euro OTC	Metronidazol	200700201	1
Euro OTC	Metronidazol	2007002-01	21
Euro OTC	Metronidazol	2007002-02	1
Euro OTC	Metronidazol	20111025	1
Euro OTC	Metronidazol	2103002-01	2
Euro OTC	Metronidazol	300915ME	1
Euro OTC	Metronidazol	4516E-01870	1
Euro OTC	Metronidazol	700837	1
Euro OTC	Metronidazol	C04-160812	1
Euro OTC	Metronidazol	C04-171127	1
Euro OTC	Metronidazol	F120017	1
Euro OTC	Metronidazol	F160028	1
Euro OTC	Metronidazol	F1800012	1
Euro OTC	Metronidazol	F190012	1
Euro OTC	Metronidazol	F200019	1
Euro/ Sanacorp	Metronidazol	150800402	1
Euro/Anzag	Metronidazol	1807039-02	1
Euro/Noweda	Metronidazol	1609028-01	1
Euro/Sanacorp	Metronidazol	1609028	1
EuroPharma	Metronidazol	141201601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagro/Sanacorp	Metronidazol	18B28-B50	1
Fagro	Metronidazol	14C14-B01-295548	1
Fagron	Metronidazol		4
Fagron	Metronidazol	10F23-N05	1
Fagron	Metronidazol	112356	1
Fagron	Metronidazol	11C21-N01	1
Fagron	Metronidazol	11F15-N07	1
Fagron	Metronidazol	11J07-N07	1
Fagron	Metronidazol	1220141155F	2
Fagron	Metronidazol	12A20-B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	12a2o-n18	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N02	1
Fagron	Metronidazol	12d30-n03	1
Fagron	Metronidazol	12D30-N03	4
Fagron	Metronidazol	12f15-n04	1
Fagron	Metronidazol	12F15-N04	7
Fagron	Metronidazol	12G04-N15	15
Fagron	Metronidazol	12L17_N16	1
Fagron	Metronidazol	12l17-n11	1
Fagron	Metronidazol	12L17N11	1
Fagron	Metronidazol	12L17-N11	15
Fagron	Metronidazol	12L17-N16	6
Fagron	Metronidazol	12L-N11	1
Fagron	Metronidazol	13/10-No3	1
Fagron	Metronidazol	13/21-N07	1
Fagron	Metronidazol	13/21-N7	2
Fagron	Metronidazol	13095002	1
Fagron	Metronidazol	13B06N03	1
Fagron	Metronidazol	13B06-N03	10
Fagron	Metronidazol	13D08N22	1
Fagron	Metronidazol	13D08-N22	6
Fagron	Metronidazol	13D10-N02	4
Fagron	Metronidazol	13I10-N03	3
Fagron	Metronidazol	13j21-n07	2
Fagron	Metronidazol	13j21-N07	1
Fagron	Metronidazol	13J21N07	2
Fagron	Metronidazol	13J21-N07	35
Fagron	Metronidazol	140700301	1
Fagron	Metronidazol	1412016-01	1
Fagron	Metronidazol	1414-B02-291237	1
Fagron	Metronidazol	141C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291234	1
Fagron	Metronidazol	14B27-B31-291235	1
Fagron	Metronidazol	14C14-802-291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01	1
Fagron	Metronidazol	14c14-B01-295545	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-295548	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-306363	5
Fagron	Metronidazol	14C14-B01-309058	2
Fagron	Metronidazol	14C14B02	3
Fagron	Metronidazol	14C14-B02	4
Fagron	Metronidazol	14C14-B02_291238	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-2911239	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291237	9
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291238	2
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291239	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291239	7
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291241	1
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291275	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291275	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	14c14b02291276	1
Fagron	Metronidazol	14c14-b02-291276	2
Fagron	Metronidazol	14C14B02-291276	2
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-291276	3
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-295603	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-296437	10
Fagron	Metronidazol	14-C14-B02-296437	1
Fagron	Metronidazol	14C14-B02-300182	3
Fagron	Metronidazol	14C14-B291237	1
Fagron	Metronidazol	14C14-Bo2-291276	1
Fagron	Metronidazol	1508004-01	1
Fagron	Metronidazol	15253017	2
Fagron	Metronidazol	15A20/B07-303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303293	9
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294	3
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303294Mg	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303295	1
Fagron	Metronidazol	15a20b07303298	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-303298	8
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308196	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308196	3
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308198	1
Fagron	Metronidazol	15A20B07308525	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308525	6
Fagron	Metronidazol	15a20-b07-308791	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-308791	4
Fagron	Metronidazol	15A20-B07312057	1
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312057	4
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-312225	3
Fagron	Metronidazol	15A20-B07-31225	1
Fagron	Metronidazol	15A20Bo7308196	1
Fagron	Metronidazol	16/16-B04-326151	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04	3
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326150	6
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326151	3
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326152	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326154	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-326155	2
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329160	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329162	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329163	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329167	2
Fagron	Metronidazol	16/19-b04-329168	1
Fagron	Metronidazol	16/19-B04-329168	3
Fagron	Metronidazol	16/19bo4326155	1
Fagron	Metronidazol	160902	1
Fagron	Metronidazol	1609028-01	2
Fagron	Metronidazol	1612013-01	3
Fagron	Metronidazol	1619-B04-326150	1
Fagron	Metronidazol	1619b04326155	1
Fagron	Metronidazol	1619-B04-326155	1
Fagron	Metronidazol	1619B04329161	1
Fagron	Metronidazol	16D15-B50-324137	2
Fagron	Metronidazol	16H15-B50-326734	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04	5
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326150	3
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326151	7
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326152	4
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-326155	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329159	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329160	3
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329161	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329162	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329163	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329165	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329166	1
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329167	2
Fagron	Metronidazol	16I19-B04-329168	1
Fagron	Metronidazol	16J19-B04-326151	1
Fagron	Metronidazol	16J28-B50-329880	1
Fagron	Metronidazol	16L19_B04_326152	1
Fagron	Metronidazol	16l19-B04-326150	1
Fagron	Metronidazol	16l19-B04-329160	1
Fagron	Metronidazol	16l19-B04-329166	1
Fagron	Metronidazol	17/19-304-329168	1
Fagron	Metronidazol	17058003	1
Fagron	Metronidazol	17058013	1
Fagron	Metronidazol	172939-B01-295547	1
Fagron	Metronidazol	17A30-B01-335193	2
Fagron	Metronidazol	17A30-B0-335193	1
Fagron	Metronidazol	17C10	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04	6
Fagron	Metronidazol	17C-10-B04-338699	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-338700	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-338707	4
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346275	6
Fagron	Metronidazol	17c10-b04-346276	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346276	11
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346277	5
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346278	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346279	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-346280	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355863	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355864	1
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355865	2
Fagron	Metronidazol	17C10-B04-355867	1
Fagron	Metronidazol	17C10-Bo4-346276	1
Fagron	Metronidazol	17C20-B04-355868	1
Fagron	Metronidazol	1802007-01	1
Fagron	Metronidazol	1802007-02	1
Fagron	Metronidazol	18026401	1
Fagron	Metronidazol	1807039-01	2
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-354847	1
Fagron	Metronidazol	18B28B50354848	1
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-354848	1
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-354849	1
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-354851	1
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-354852	4
Fagron	Metronidazol	18B28-B50-3554852	1
Fagron	Metronidazol	1901042-01	1
Fagron	Metronidazol	19G002-B04-362813	1
Fagron	Metronidazol	19G02	1
Fagron	Metronidazol	19G02-B02-362815	1
Fagron	Metronidazol	19G02-B04	7
Fagron	Metronidazol	19G02-B04_362823	1
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362812	1
Fagron	Metronidazol	19G02B04362813	1
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362813	5
Fagron	Metronidazol	19G02B04362814	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362814	5
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362815	8
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362816	11
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362817	1
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362818	2
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-362823	5
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-367359	2
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-367363	2
Fagron	Metronidazol	19G02-B04-36763	1
Fagron	Metronidazol	19GO2-B04-362814	1
Fagron	Metronidazol	19119-B04-326154	1
Fagron	Metronidazol	20007-F03-0003	1
Fagron	Metronidazol	20121121	3
Fagron	Metronidazol	20130906F	4
Fagron	Metronidazol	20140131f	1
Fagron	Metronidazol	20140131F	3
Fagron	Metronidazol	20G07-F03	6
Fagron	Metronidazol	20G07F03372286	1
Fagron	Metronidazol	20G07-F03-372286	3
Fagron	Metronidazol	20G07-F03-372287	1
Fagron	Metronidazol	20G07-F03-372290	1
Fagron	Metronidazol	20G07-F03-372291	5
Fagron	Metronidazol	220401M	1
Fagron	Metronidazol	3212E01870	1
Fagron	Metronidazol	443-48-1	1
Fagron	Metronidazol	48(17C10-B04-346277	1
Fagron	Metronidazol	601021826	2
Fagron	Metronidazol	601062027	3
Fagron	Metronidazol	603041926	4
Fagron	Metronidazol	604081626	6
Fagron	Metronidazol	605021726	4
Fagron	Metronidazol	606/10072017	1
Fagron	Metronidazol	61021826	1
Fagron	Metronidazol	700837-0008	1
Fagron	Metronidazol	700837-B04-367361	1
Fagron	Metronidazol	9041303	1
Fagron	Metronidazol	B04-3628104	1
Fagron	Metronidazol	B04-3628106	1
Fagron	Metronidazol	B04-3673509	1
Fagron	Metronidazol	PM41	1
Farchemia S. r. l.	Metronidazol	1609028-01	1
Farchemia S.R.L./ Caesa…	Metronidazol	15253032	1
Farchemia/Phönix	Metronidazol	1609028-02	1
Fargon	Metronidazol	13D08-N22	1
Fargon	Metronidazol	14c14-b02-291238	1
Fargon	Metronidazol	19G02-B04-367360	1
Fiebig	Metronidazol	16089235	1
Fiebig	Metronidazol	17058005	1
Fiebig	Metronidazol	17058027	1
Fiebig	Metronidazol	17290504	2
Fiebig	Metronidazol	17290506	1
Fiebig	Metronidazol	17290507	1
Fiebig	Metronidazol	17290517	2
Fiebig	Metronidazol	17290527	1
Fiebig	Metronidazol	17290532	1
Fiebig	Metronidazol	b04-3673509	1
Fiebig	Metronidazol	B04-3673509	1
Fischer/Gehe	Metronidazol	15A20-B07-308525	1
Frago/Noweda	Metronidazol	16I19-B04-329163	1
Gatt-Koller	Metronidazol	3728/11162017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151015	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03151515	1
Gatt-Koller	Metronidazol	497/03154015	1
Gatt-Koller	Metronidazol	606293914	1
GEHE 11.06.2014	Metronidazol	1307002-01	1
Gehe 23.11.18	Metronidazol	1706022-02	1
Gehe am 04.02.14	Metronidazol	1212030-01	2
Gehe amax	Metronidazol	17058012	1
Gehe amax	Metronidazol	17290506	1
Gehe amax	Metronidazol	17290507	2
Gehe amax	Metronidazol	17290533	1
Gehe amax	Metronidazol	1807039-03	1
Gehe amax	Metronidazol	19000516002	1
Gehe amax	Metronidazol	1908028-02	1
Gehe	Metronidazol	10368318	1
Gehe	Metronidazol	1112028-02	1
Gehe	Metronidazol	12110415	1
Gehe	Metronidazol	12110422	1
Gehe	Metronidazol	1307002-01	1
Gehe	Metronidazol	1307002-02	1
Gehe	Metronidazol	140700301	1
Gehe	Metronidazol	1407003-01	2
Gehe	Metronidazol	1505024-01	1
Gehe	Metronidazol	15215108	1
Gehe	Metronidazol	15253017	1
Gehe	Metronidazol	15253026	1
Gehe	Metronidazol	15253032	1
GEHE	Metronidazol	15253032	1
GEHE	Metronidazol	16089216	1
GEHE	Metronidazol	16089229	1
Gehe	Metronidazol	16H15-B50-326734	1
GEHE	Metronidazol	17058013	1
GEHE	Metronidazol	17058015	1
Gehe	Metronidazol	17058016	2
Gehe	Metronidazol	17058019	1
Gehe	Metronidazol	1707008	1
Gehe	Metronidazol	17290506	1
Gehe	Metronidazol	17290518	1
Gehe	Metronidazol	1802007-01	1
Gehe	Metronidazol	19000516006	1
Gehe	Metronidazol	19000516008	1
Gehe	Metronidazol	190102003	1
Gehe	Metronidazol	19G02-B04-362813	2
Gehe	Metronidazol	2005029-02	1
Gehe	Metronidazol	2007002-01	1
Gehe	Metronidazol	20140131F	1
Gehe01/2018	Metronidazol	14C14-B02-291237	1
Geilenkirchen	Metronidazol	13214018	1
GH: ...	Metronidazol	17290503	1
GUMO	Metronidazol	2007002-01	1
GUMO	Metronidazol	2007002-02	1
Hedinger/Noweda	Metronidazol	166089220	1
Henry Lamotte	Metronidazol	1212001-02	1
Hubei Hongyuan	Metronidazol	140700301	1
Ichthyol Gesellschaft	Metronidazol	13095005	1
Ichthyol/ALH	Metronidazol	1609028-02	1
Infectopharm / Alliance	Metronidazol	18B28-B50-354849	1
Kehr	Metronidazol	17058003	1
Kehr	Metronidazol	17290512	1
Klosterring	Metronidazol	16089235	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
krieger	Metronidazol	19010203	1
Kuerzel	Metronidazol	1307002-02	1
L10	Metronidazol	1807039-01	4
L12	Metronidazol	1609028-01	1
L12	Metronidazol	1609028-02	1
L30	Metronidazol	16089224	2
Laborch.Apolda/Gehe	Metronidazol	17C10_B04_346278	1
Noweda 27.11.2019	Metronidazol	19010211	1
Noweda/Wepa	Metronidazol	13214017	1
Noweda	Metronidazol	11319818	1
Noweda	Metronidazol	12110404	1
Noweda	Metronidazol	12339501	1
Noweda	Metronidazol	12G04-N15	1
Noweda	Metronidazol	13095012	1
Noweda	Metronidazol	13214025	1
Noweda	Metronidazol	1407003-01	2
Noweda	Metronidazol	1505024-03	1
Noweda	Metronidazol	160902802	1
Noweda	Metronidazol	1619-B04-329166	1
Noweda	Metronidazol	1701039-01	1
Noweda	Metronidazol	17058004	2
Noweda	Metronidazol	17058005	2
Noweda	Metronidazol	17058013	1
Noweda	Metronidazol	17058014	2
Noweda	Metronidazol	1706022-01	1
Noweda	Metronidazol	1707008-01	2
Noweda	Metronidazol	17290518	1
Noweda	Metronidazol	17290519	1
Noweda	Metronidazol	17290526	1
Noweda	Metronidazol	17290532	1
Noweda	Metronidazol	1807039-02	1
Noweda	Metronidazol	1807039-03	1
Noweda	Metronidazol	19000516019	1
Noweda	Metronidazol	19010212	1
Noweda	Metronidazol	19G02-B04-362814	1
Noweda	Metronidazol	2007002-01	2
Otto Fischar GmbH&Co KG	Metronidazol	17058017	1
Phoenix 11.09.13	Metronidazol	12L17-N11	1
Phoenix 11.05.2017 6,59EUR	Metronidazol	16089220	1
Phoenix 12.10.2016 6,63EUR	Metronidazol	15253027	1
Phoenix 15.05.18 6,52EUR	Metronidazol	17058017	1
Phoenix 4.3.2019	Metronidazol	17290526	1
Phoenix/Cealo	Metronidazol	17058016/0818E-0187	1
Phoenix	Metronidazol		1
Phoenix	Metronidazol	121203002	1
Phoenix	Metronidazol	15253032	1
Phoenix	Metronidazol	16089201	1
Phoenix	Metronidazol	16089224	1
Phoenix	Metronidazol	17058002	1
Phoenix	Metronidazol	17058013	1
Phoenix	Metronidazol	17058026	1
Phoenix	Metronidazol	17058027	1
Phoenix	Metronidazol	17290517	1
Phoenix	Metronidazol	17290527	2
Phoenix	Metronidazol	19010202	2
Phoenix	Metronidazol	19010216	1
Phoenix	Metronidazol	20004568009	1
Phoenix	Metronidazol	200490406	1
Phoenix	Metronidazol	3403	1
Phönix Gotha	Metronidazol	13214017	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix Gotha	Metronidazol	17058018	1
Phönix/ Corden Pharma B...	Metronidazol	17290518	1
Phönix	Metronidazol	1109030-03	1
Phönix	Metronidazol	121203001	1
Phönix	Metronidazol	12L17-N11	1
Phönix	Metronidazol	13214017	2
Phönix	Metronidazol	13J21-N07	1
Phönix	Metronidazol	15253018	1
phönix	Metronidazol	15253026	1
Phönix	Metronidazol	16089212	1
Phönix	Metronidazol	16089223	1
Phonix	Metronidazol	1612013-01	1
Phönix	Metronidazol	1701039-01	1
Phönix	Metronidazol	17058003	1
Phönix	Metronidazol	17058005	1
PHÖNIX	Metronidazol	17058011	3
Phönix	Metronidazol	17058016	1
Phönix	Metronidazol	172905070	1
Phönix	Metronidazol	17290527	1
Phönix	Metronidazol	18026401	1
Phönix	Metronidazol	1807039-01	1
Phönix	Metronidazol	19000516010	2
Phönix	Metronidazol	19010210	1
Phönix	Metronidazol	200700201	1
Phönix	Metronidazol	2007002-01	1
Phönix	Metronidazol	3179	1
PHÖNIX	Metronidazol	601062027	1
Phönix	Metronidazol	Mez5	1
Phönix_13.12.2018	Metronidazol	17290518	1
Pohlpharma/Noweda	Metronidazol	601062027	3
Polpharma Pharmaceutica...	Metronidazol	16I19-B04-326151	1
Polpharma/Noweda	Metronidazol	603041926	1
Reichelt	Metronidazol	17058013	1
Röntgen	Metronidazol	1906012-01	1
Röntgen	Metronidazol	F190012	1
Sana	Metronidazol	19010210	1
Sanacorp 27.10.15	Metronidazol	15A20-B07-303298	1
Sanacorp 02.03.15	Metronidazol	13214009	1
Sanacorp	Metronidazol		1
Sanacorp	Metronidazol	12110422	1
Sanacorp	Metronidazol	12339519	1
Sanacorp	Metronidazol	12G04-N15	1
Sanacorp	Metronidazol	13095002	1
Sanacorp	Metronidazol	16G02-B04-367358	1
Sanacorp	Metronidazol	16I19-B04-329159	1
Sanacorp	Metronidazol	16I19-B04-329160	1
Sanacorp	Metronidazol	1701039-01	1
Sanacorp	Metronidazol	17058002	1
Sanacorp	Metronidazol	17058018	1
Sanacorp	Metronidazol	1707008-01	2
Sanacorp	Metronidazol	17290512	1
Sanacorp	Metronidazol	17290518	1
Sanacorp	Metronidazol	17290525	1
Sanacorp	Metronidazol	17290526	1
Sanacorp	Metronidazol	17290533	2
Sanacorp	Metronidazol	17C10-B04-338707	1
Sanacorp	Metronidazol	17C10-B04-346280	2
Sanacorp	Metronidazol	19000516003	2
Sanacorp	Metronidazol	19010201	1
Sanacorp	Metronidazol	19010211	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Metronidazol	1906012-01	1
Sanacorp	Metronidazol	20004568008	1
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD18	1
Sanacorp	Metronidazol	39/AKD6	1
Sanacorp	Metronidazol	39AKD15	1
Sanacorp	Metronidazol	601021826	1
Sanacorp	Metronidazol	605021726	1
Spangro 28.05.2014	Metronidazol	13/10-N03	1
Spangropharm	Metronidazol	11319818	1
test	Metronidazol		1
vdl	Metronidazol	12110421	1
WE Alliance Healthcare ...	Metronidazol	19010201	1
WEPA/Gehe	Metronidazol	20180515-04P	1

- 178 503 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 953 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Metronidazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	690	0	145 984
Typ C	0	4130	95	178 503

Die Substanz/Substanzgruppe *Metronidazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1304 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,7515 % (> 97,6805 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20857	21881	7,60	131,02
21212	22472	7,38	128,92
21213	22472	6,43	128,37
21356	21881	5,33	131,36
21360	22472	4,60	131,07
21881	21881	0,00	130,19
22472	22472	0,00	130,40
22835	22472	2,59	130,53
25330	25330	0,00	126,37
25565	25565	0,00	130,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Miconazolnitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20210-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Miconazolnitrat; Miconazoli nitras; Miconazolum nitricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Miconazolnitrat	7	13	370

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Econazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Econazolnitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Fenticonazolnitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Isoconazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Isoconazolnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Sertaconazolnitrat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 12

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	146,88	–
⋮	⋮	⋮
Mesalazin	>50	64,18
Clioquinol	>50	126,28
Nicotinsäure	>50	178,51
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	>50	254,36

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875	40	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20905	80	20130704
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21350	39	1412250
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	21351	40	20131118
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630	40	20160617*
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649	60	20130806
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900	60	20150930*
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	20817	100	20130529
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-356141	24593	40	20180416

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 499 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 133 202 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 803 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Miconazolnitrat	172175	23662	30
Caelo	Miconazolnitrat	182821	24388	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039	23429	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020	23775	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1803028	24071	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1811015	24338	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1904032	24601	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1909029	24938	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	2009034	25417	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	2103012	25676	40
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	20875SI†	60
Caelo	Miconazolnitrat	161447	22630SI†	40
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	21649SI†	37
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014	21900SI†	53
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004	22522SI	36
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004	22671SI	30
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024	22920SI	37

- 145 871 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2389 Spektren von 630 *Apo-Ident*-Kunden aus 402 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 368 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
18282105	Miconazolnitrat	8704870	1
18282114	Miconazolnitrat	CAELO	1
20; 04.12.13	Miconazolnitrat	13185611	2
AHD	Miconazolnitrat	12374307	1
Alliance H.	Miconazolnitrat	5137910	1
Alliance Health 05.02.2...	Miconazolnitrat	13352801	2
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	12374307	1
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	1811015-01	2
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	1
Alliance Healthcare	Miconazolnitrat	18C23-B02-355295	1
Anzag	Miconazolnitrat	12243802	1
Anzag	Miconazolnitrat	12374301	3

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Miconazolnitrat	15137902	1
Anzag	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	1
Anzag	Miconazolnitrat	16144716	1
Anzag	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	1
Bionorica /Phönix	Miconazolnitrat	12C13B03-279593	1
Bomastus / Alliance Hea...	Miconazolnitrat	16E04-B03-327367	1
Bombastus	Miconazolnitrat	13352806	1
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	1
Bombastus	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	1
Bombastus	Miconazolnitrat	16144725	1
Caelo	Miconazolnitrat		3
Caelo	Miconazolnitrat	1/AD1	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104103	2
Caelo	Miconazolnitrat	11104108	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104109	2
Caelo	Miconazolnitrat	11104113	1
Caelo	Miconazolnitrat	11104114	1
Caelo	Miconazolnitrat	1122014A	1
Caelo	Miconazolnitrat	11243803	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324901	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324902	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324905	4
Caelo	Miconazolnitrat	11324909	1
Caelo	Miconazolnitrat	11324912	2
Caelo	Miconazolnitrat	11324913	1
Caelo	Miconazolnitrat	122438	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243801	3
Caelo	Miconazolnitrat	12243802	4
Caelo	Miconazolnitrat	12243803	9
Caelo	Miconazolnitrat	12243805	6
Caelo	Miconazolnitrat	12243806	1
Caelo	Miconazolnitrat	12243808	9
Caelo	Miconazolnitrat	12374301	4
Caelo	Miconazolnitrat	12374307	15
Caelo	Miconazolnitrat	12374308	6
Caelo	Miconazolnitrat	12k02n06	1
Caelo	Miconazolnitrat	1307025-02	1
Caelo	Miconazolnitrat	13185601	4
Caelo	Miconazolnitrat	13185602	7
Caelo	Miconazolnitrat	13185603	10
Caelo	Miconazolnitrat	13185609	9
Caelo	Miconazolnitrat	13185610	6
Caelo	Miconazolnitrat	13185611	16
Caelo	Miconazolnitrat	13185612	6
Caelo	Miconazolnitrat	13342801	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352801	17
Caelo	Miconazolnitrat	13352802	16
Caelo	Miconazolnitrat	13352805	1
Caelo	Miconazolnitrat	13352806	11
Caelo	Miconazolnitrat	13352811	5
Caelo	Miconazolnitrat	13D22-N14	1
Caelo	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149301	14
Caelo	Miconazolnitrat	14149302	16
Caelo	Miconazolnitrat	14149303	5
Caelo	Miconazolnitrat	14149305	1
Caelo	Miconazolnitrat	14149308	11
Caelo	Miconazolnitrat	14149309	8
Caelo	Miconazolnitrat	14149310	9
Caelo	Miconazolnitrat	14149311	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	14149317	10
Caelo	Miconazolnitrat	14149318	20
Caelo	Miconazolnitrat	1419301	1
Caelo	Miconazolnitrat	1419310	1
Caelo	Miconazolnitrat	14B18-B02-291233	1
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
Caelo	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	3
Caelo	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	1
Caelo	Miconazolnitrat	15/05-B07-312317	1
Caelo	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	1
Caelo	Miconazolnitrat	151379	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137902	24
Caelo	Miconazolnitrat	15137903	18
Caelo	Miconazolnitrat	15137905	11
Caelo	Miconazolnitrat	15137906	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137907	11
Caelo	Miconazolnitrat	15137908	10
Caelo	Miconazolnitrat	15137909	13
Caelo	Miconazolnitrat	15137910	7
Caelo	Miconazolnitrat	15137911	1
Caelo	Miconazolnitrat	15137913	5
Caelo	Miconazolnitrat	15137914	6
Caelo	Miconazolnitrat	15137915	3
Caelo	Miconazolnitrat	15A13-B07	1
Caelo	Miconazolnitrat	15A13-B07-307140	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-312317	3
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-315492	1
Caelo	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	2
Caelo	Miconazolnitrat	15l08-B07-314838	1
Caelo	Miconazolnitrat	15l08-B07-315492	1
Caelo	Miconazolnitrat	15l08-B07-318686	1
Caelo	Miconazolnitrat	16144701	33
Caelo	Miconazolnitrat	16144702	25
Caelo	Miconazolnitrat	16144703	17
Caelo	Miconazolnitrat	16144704	14
Caelo	Miconazolnitrat	16144710	17
Caelo	Miconazolnitrat	16144711	14
Caelo	Miconazolnitrat	16144716	30
Caelo	Miconazolnitrat	16144717	9
Caelo	Miconazolnitrat	16144720	9
Caelo	Miconazolnitrat	16144721	15
Caelo	Miconazolnitrat	16144725	36
Caelo	Miconazolnitrat	16144726	21
Caelo	Miconazolnitrat	16e04-b03-321367	1
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	2
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-325448	1
Caelo	Miconazolnitrat	16e04b03327367	1
Caelo	Miconazolnitrat	16E04-B03-332373	1
Caelo	Miconazolnitrat	1705039-01	2
Caelo	Miconazolnitrat	172117505	1
Caelo	Miconazolnitrat	1721505	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217053	1
Caelo	Miconazolnitrat	17217502	51
Caelo	Miconazolnitrat	17217503	27
Caelo	Miconazolnitrat	17217505	32
Caelo	Miconazolnitrat	17217507	1
Caelo	Miconazolnitrat	1727503	1
Caelo	Miconazolnitrat	17C01B02340778	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	180057913	1
Caelo	Miconazolnitrat	1803028-01	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057901	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057902	18
Caelo	Miconazolnitrat	18057903	29
Caelo	Miconazolnitrat	18057904	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057906	38
Caelo	Miconazolnitrat	18057907	20
Ĉaelo	Miconazolnitrat	18057907	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057909	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057911	1
Caelo	Miconazolnitrat	18057912	27
Caelo	Miconazolnitrat	18057913	32
Caelo	Miconazolnitrat	18057914	16
Caelo	Miconazolnitrat	18057916	1
Caelo	Miconazolnitrat	18067907	1
Caelo	Miconazolnitrat	1828109	1
Caelo	Miconazolnitrat	1828113	3
Caelo	Miconazolnitrat	182821002	1
Caelo	Miconazolnitrat	18282101	2
Caelo	Miconazolnitrat	18282105	31
Caelo	Miconazolnitrat	18282106	15
Caelo	Miconazolnitrat	18282107	2
Caelo	Miconazolnitrat	18282108	2
Caelo	Miconazolnitrat	18282109	25
Caelo	Miconazolnitrat	18282110	24
Caelo	Miconazolnitrat	18282111	23
Caelo	Miconazolnitrat	18282113	51
Caelo	Miconazolnitrat	18282114	18
Caelo	Miconazolnitrat	1850000164	3
Caelo	Miconazolnitrat	18B06_b03_34778	1
Caelo	Miconazolnitrat	18C23-B02	2
Caelo	Miconazolnitrat	18C23-B02-348857	2
Caelo	Miconazolnitrat	18C23-B02-352488	1
Caelo	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	1
Caelo	Miconazolnitrat	18C23-B02-355707	1
Caelo	Miconazolnitrat	19A31-B01-359396	3
Caelo	Miconazolnitrat	19A31-B01-360614	2
Caelo	Miconazolnitrat	20000097001	1
Caelo	Miconazolnitrat	20000097003	19
Caelo	Miconazolnitrat	20000097004	11
Caelo	Miconazolnitrat	20000097005	6
Caelo	Miconazolnitrat	20000097006	8
Caelo	Miconazolnitrat	20000097007	19
Caelo	Miconazolnitrat	20000097009	1
Caelo	Miconazolnitrat	2000009705	1
Caelo	Miconazolnitrat	200004304002	1
Caelo	Miconazolnitrat	2000097003	1
Caelo	Miconazolnitrat	2000097007	1
Caelo	Miconazolnitrat	20001304002	1
Caelo	Miconazolnitrat	20004304002	9
Caelo	Miconazolnitrat	20004304003	22
Caelo	Miconazolnitrat	20004304004	1
Caelo	Miconazolnitrat	2004304002	2
Caelo	Miconazolnitrat	2004304003	1
Caelo	Miconazolnitrat	21000827001	1
Caelo	Miconazolnitrat	21000827002	3
Caelo	Miconazolnitrat	21000827003	11
Caelo	Miconazolnitrat	21000827008	2
Caelo	Miconazolnitrat	220004304003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Miconazolnitrat	2747	1
Caelo	Miconazolnitrat	2773	1
Caelo	Miconazolnitrat	2777	1
Caelo	Miconazolnitrat	2787	1
Caelo	Miconazolnitrat	2796	1
Caelo	Miconazolnitrat	28051306	1
Caelo	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Caelo	Miconazolnitrat	2900/11/15	3
Caelo	Miconazolnitrat	29001614	1
Caelo	Miconazolnitrat	4061304	1
Caelo	Miconazolnitrat	411092-2-P	1
Caelo	Miconazolnitrat	8/AKD4	1
Caelo	Miconazolnitrat	818A-03451	1
Caelo	Miconazolnitrat	8716	1
Caelo	Miconazolnitrat	9177904	1
Caelo	Miconazolnitrat	AKD9	1
Caesar & Lorenz GmbH	Miconazolnitrat	18282113	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Miconazolnitrat	18282111	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Miconazolnitrat	14149301	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	11324904	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Miconazolnitrat	13185602	1
Caesar & Loretz GmbH, P...	Miconazolnitrat	18282111	2
Caesar & Loretz GmbH, P...	Miconazolnitrat	18057914	1
Caesar & Loretz GmbH, P...	Miconazolnitrat	18282106	2
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Miconazolnitrat	18282105	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Miconazolnitrat	18282105	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Miconazolnitrat	2000009703	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Miconazolnitrat	20000097003	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Miconazolnitrat	18057906	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Miconazolnitrat	20000097007	2
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Miconazolnitrat	20000097004	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	18057913	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	182821002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	18282113	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	20000097004	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	20000097009	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	20004304003	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	20004304004	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Miconazolnitrat	21000827001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Miconazolnitrat	18282113	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Miconazolnitrat	18282114	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Miconazolnitrat		1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Miconazolnitrat	20000097004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Miconazolnitrat	20000097004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Miconazolnitrat	20000097005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Miconazolnitrat	20004304003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sp...	Miconazolnitrat	18282105	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144702	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	16144717	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18057906	3
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18057912	2
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18057913	12
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18057914	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18100226	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	182821002	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282105	6
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282106	2
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282108	2
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282109	13
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282110	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282111	4
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282112	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282113	12
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	18282114	2
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	19J16-F02	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	20000097003	5
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	20000097005	5
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	20000097006	2
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	20000097007	6
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	20004304002	1
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	20004304003	2
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	21000827002	3
Caesar & Loretz GmbH	Miconazolnitrat	21000827003	3
Caesar & Loretz Hilden	Miconazolnitrat	18057912	1
Caesar & Loretz Hilden	Miconazolnitrat	18057913	1
Caesar & Loretz Hilden	Miconazolnitrat	18282110	1
Caesar & Loretz Hilden	Miconazolnitrat	18282113	3
Caesar & Loretz Hilden	Miconazolnitrat	20000097003	1
Caesar & Loretz Hilden	Miconazolnitrat	20000097007	1
Caesar & Loretz/AHC	Miconazolnitrat	15137910	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Miconazolnitrat	20000097003	2
Caesar & Loretz/Geilenk…	Miconazolnitrat	20000097004	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Miconazolnitrat	20000097007	1
Caesar & Loretz	Miconazolnitrat	16144724	1
Caesar & Loretz	Miconazolnitrat	18282109	2
Caesar & Loretz	Miconazolnitrat	1850000164	1
Caesar und Loretz	Miconazolnitrat	12243805	1
Caesar&Lorenz	Miconazolnitrat	20004304002	1
Caesar&Loretz GmbH D-4…	Miconazolnitrat	12243808	1
Caesar&Loretz GmbH /Anzag	Miconazolnitrat	14149310	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13185603	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Miconazolnitrat	13352802	1
Caesar&loretz,Phoenix	Miconazolnitrat	12374301	1
Cealo / Otto Geilenkirc…	Miconazolnitrat	18282106	1
Cealo / Otto Geilenkirc…	Miconazolnitrat	18282111	1
Dr. Wolff	Miconazolnitrat	18E04-B03	1
E+J, 27.09.2016	Miconazolnitrat	15137915	1
Ebert & Jacobi	Miconazolnitrat	15137914	1
Erregierre / Gehe	Miconazolnitrat	18282114	1
Erregierre spa	Miconazolnitrat	18282111	1
Erregierre/Noweda	Miconazolnitrat	A180001	1
Erregierre/Noweda	Miconazolnitrat	A190001	1
EuRho/ AHD	Miconazolnitrat	16E04-B03-332373	1
EuRho	Miconazolnitrat	161102401	1
EuRho	Miconazolnitrat	1705039-01	2
euro AHD	Miconazolnitrat	1710020-015633	1
euro AHD	Miconazolnitrat	1710020-015639	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-01	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	1307025-02	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902301	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	140902302	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1409023-02	4
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504003-01	2
Euro OTC	Miconazolnitrat	1504903-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1509014-01	6
Euro OTC	Miconazolnitrat	1604004-01	5
Euro OTC	Miconazolnitrat	1607004-01	9
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-01	10
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-015307	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-015330	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1611024-02	3
Euro OTC	Miconazolnitrat	16144701	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	170503901	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-01	11
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-015371	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-015432	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1705039-02	6
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020-01	9
Euro OTC	Miconazolnitrat	1710020-015457	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	17C01-B02-339699	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	17C01-B02-341814	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1803028-01	22
Euro OTC	Miconazolnitrat	18057907	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	18057912	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	181101501	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1811015-01	20
Euro OTC	Miconazolnitrat	1850003395	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	19009029-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1904032-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1909029-01	17
Euro OTC	Miconazolnitrat	190929-01	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	1950000070	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	19A31-B01-359397	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	2009034-01	10
Euro OTC	Miconazolnitrat	20180430/5	1
Euro OTC	Miconazolnitrat	2103012-01	3
Euro OTC	Miconazolnitrat	F02-3670602	1
Euro/Phönix	Miconazolnitrat	1803028-01	3
EuroPTC/Phönix	Miconazolnitrat	14149316	1
Fagron	Miconazolnitrat		1
Fagron	Miconazolnitrat	12/21-M03	1
Fagron	Miconazolnitrat	12A16-N02	2
Fagron	Miconazolnitrat	12H10-N02	4
Fagron	Miconazolnitrat	12K02-N06	7
Fagron	Miconazolnitrat	13061501	1
Fagron	Miconazolnitrat	1316Q-03451	1
Fagron	Miconazolnitrat	1328-N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09	2
Fagron	Miconazolnitrat	13A14B09283005	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287453	1
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287486	5
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287487	3
Fagron	Miconazolnitrat	13A14-B09-287488	1
Fagron	Miconazolnitrat	13D22-N14	6
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N04	2
Fagron	Miconazolnitrat	13E13-N08	2
Fagron	Miconazolnitrat	13H28_N06	1
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-N06	13
Fagron	Miconazolnitrat	13H28-NO6	2
Fagron	Miconazolnitrat	14051403	1
Fagron	Miconazolnitrat	14149313	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02	4
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-B02-291231	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291232	4
Fagron	Miconazolnitrat	14b18-b02-291247	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291247	2
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291248	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291249	1
Fagron	Miconazolnitrat	14B18-B02-291250	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06	4
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294958	15
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	8
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-294960	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-294960	1
Fagron	Miconazolnitrat	14d25-b06-299790	1
Fagron	Miconazolnitrat	14D25-B06-299790	2
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299798	1
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299799	8
Fagron	Miconazolnitrat	14H06-B01-299813	5
Fagron	Miconazolnitrat	14H16-B01-299798	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-314838	2
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-314838	2
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-315492	2
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-316911	1
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-B07-318686	3
Fagron	Miconazolnitrat	15/08-b07-318687	1
Fagron	Miconazolnitrat	1508-B07-314838	1
Fagron	Miconazolnitrat	1508-B07-318686	1
Fagron	Miconazolnitrat	15108-b07-312321	1
Fagron	Miconazolnitrat	15108-B07-318485	1
Fagron	Miconazolnitrat	15137905	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-807	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07	7
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306565	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791	11
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-306791nron	1
Fagron	Miconazolnitrat	15a13-b07-307140	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-307140	10
Fagron	Miconazolnitrat	15a13-b07-308432	1
Fagron	Miconazolnitrat	15A13-B07-308432	3
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07	3
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-215492	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-3121321	1
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312317	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-312321	10
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-314838	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-31485	1
Fagron	Miconazolnitrat	15i08-b07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315481	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-315492	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318485	3
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318686	2
Fagron	Miconazolnitrat	15I08-B07-318687	1
Fagron	Miconazolnitrat	15I18-B07-318485	1
Fagron	Miconazolnitrat	15l08-B07-312321	1
Fagron	Miconazolnitrat	15l08-B07-315492	3
Fagron	Miconazolnitrat	15l08-B07-318686	1
Fagron	Miconazolnitrat	160711M	1
Fagron	Miconazolnitrat	16144702	1
Fagron	Miconazolnitrat	16144703	1
Fagron	Miconazolnitrat	16144725	2
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03	7
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-321354	3
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-321367	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	14
Fagron	Miconazolnitrat	16e04-b03-322131	2
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	7
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	5
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	11
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-327367	1
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-330082	9
Fagron	Miconazolnitrat	16E04-B03-332373	7
Fagron	Miconazolnitrat	17011307	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01B02	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02	4
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-225671	1
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-334877	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334877	8
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-334882	2
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-335671	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-335671	6
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-338798	3
Fagron	Miconazolnitrat	17c01-b02-340778	1
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-340778	15
Fagron	Miconazolnitrat	17C01-B02-341395	4
Fagron	Miconazolnitrat	1811015-01	1
Fagron	Miconazolnitrat	1850000164	3
Fagron	Miconazolnitrat	1850003395	4
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03	4
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-345419	1
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345419	10
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345422	4
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-345423	2
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-345423	5
Fagron	Miconazolnitrat	18b06-b03-347788	1
Fagron	Miconazolnitrat	18B06-B03-347788	4
Fagron	Miconazolnitrat	18c23-b02	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02	9
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-248857	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-347802	4
Fagron	Miconazolnitrat	18c23-b02-348857	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-348857	3
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-350961	3
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-351310	10
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-352488	5
Fagron	Miconazolnitrat	18c23-b02-352489	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-352489	4
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-353243	8
Fagron	Miconazolnitrat	18c23-b02-354469	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-354469	5
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-355295	5
Fagron	Miconazolnitrat	18c23-b02-355707	1
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-355707	7
Fagron	Miconazolnitrat	18C23-B02-356141	5
Fagron	Miconazolnitrat	19041705	1
Fagron	Miconazolnitrat	19051402	1
Fagron	Miconazolnitrat	19500002545P-200709	1
Fagron	Miconazolnitrat	1950002545	2
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01	8
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-358150	1
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-b01-359392	1
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-359392	15
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-359396	4
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-359397	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-360612	5
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-360613	6
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-360614	1
Fagron	Miconazolnitrat	19A31-B01-359392	1
Fagron	Miconazolnitrat	19F16-F02-366310	1
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02	4
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02-366300	6
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02-366310	5
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02-366311	8
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02-3670603	1
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02-367062	1
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02-367063	6
Fagron	Miconazolnitrat	19J16-F02-367064	1
Fagron	Miconazolnitrat	20081201	1
Fagron	Miconazolnitrat	20B21-F04	1
Fagron	Miconazolnitrat	20B21-F04-370037	3
Fagron	Miconazolnitrat	20B21-F04-370040	2
Fagron	Miconazolnitrat	20B21-F04-376344	1
Fagron	Miconazolnitrat	21C09-F01-37510	1
Fagron	Miconazolnitrat	21C09-F01-377510	1
Fagron	Miconazolnitrat	27061202	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/03/16	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/04/14	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/08/12	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/09/16	4
Fagron	Miconazolnitrat	2900/10/14	1
Fagron	Miconazolnitrat	2900/11/15	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/15/13	2
Fagron	Miconazolnitrat	2900/16/14	4
Fagron	Miconazolnitrat	2900-03-16	1
Fagron	Miconazolnitrat	29091808	1
Fagron	Miconazolnitrat	2OB21-F04-3700400	1
Fagron	Miconazolnitrat	31101306	1
Fagron	Miconazolnitrat	3248	1
Fagron	Miconazolnitrat	4111301	1
Fagron	Miconazolnitrat	8568674	1
Fagron	Miconazolnitrat	B01-3593906	1
Fagron	Miconazolnitrat	B01-359396	1
Fagron	Miconazolnitrat	BO1-3606104	1
Fagron	Miconazolnitrat	F02-3670602	1
Fagron	Miconazolnitrat	F04-3700307	2
Fagron	Miconazolnitrat	F04-3700400	1
Fargon	Miconazolnitrat	14D25-B06-294959	1
Fargon	Miconazolnitrat	18B06-B03-345423	1
Faron	Miconazolnitrat	19A31-B01-359397	1
Fiebig	Miconazolnitrat	15/08-B07-314838	1
Fiebig	Miconazolnitrat	16144726	1
Fischar / Geilenkirchen	Miconazolnitrat	16144726	1
Fragon	Miconazolnitrat	18C23-B02-348857	1
GEHE 13.05	Miconazolnitrat	14149311	1
Gehe 6.03.15	Miconazolnitrat	14149308	2
Gehe am 29.04.2014	Miconazolnitrat	13352802	4
Gehe/Ichthyol	Miconazolnitrat	16E04-B03-322132	1
Gehe	Miconazolnitrat	13352811	1
Gehe	Miconazolnitrat	14149301	1
Gehe	Miconazolnitrat	16144702	1
Gehe	Miconazolnitrat	16144704	1
Gehe	Miconazolnitrat	16144711	1
GEHE	Miconazolnitrat	16144716	1
Gehe	Miconazolnitrat	16144720	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Miconazolnitrat	16E04-B03-327362	1
GEHE	Miconazolnitrat	18057903	1
Gehe	Miconazolnitrat	18282105	1
Gehe	Miconazolnitrat	18B06-B03-345419	1
Gehe	Miconazolnitrat	21000827003	1
Gehe	Miconazolnitrat	21000827008	1
gehe-06.11.18	Miconazolnitrat	18057906	1
Geibo/Noweda	Miconazolnitrat	17217503	1
Hedinger	Miconazolnitrat	16144720	2
Hedinger	Miconazolnitrat	P2018/114	1
Herstellung	Miconazolnitrat	13185602	1
Ichthyol/Phoenix	Miconazolnitrat	16/098/M	1
Kehr	Miconazolnitrat	17C01-B02-334877	1
Noveda	Miconazolnitrat	18282105	1
Noweda 10.12.2019	Miconazolnitrat	18282106	1
Noweda 26.11.2019	Miconazolnitrat	18282111	1
Noweda	Miconazolnitrat		1
Noweda	Miconazolnitrat	14149310	1
Noweda	Miconazolnitrat	14149311	1
Noweda	Miconazolnitrat	15137903	1
Noweda	Miconazolnitrat	16144704	1
Noweda	Miconazolnitrat	16144721	1
Noweda	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Noweda	Miconazolnitrat	1705039-02	1
Noweda	Miconazolnitrat	17217502	1
Noweda	Miconazolnitrat	17217505	1
Noweda	Miconazolnitrat	18057913	1
Noweda	Miconazolnitrat	18282109	1
Noweda	Miconazolnitrat	18282113	1
Noweda	Miconazolnitrat	19A31-B01-359392	3
Phoenix 21.10.14	Miconazolnitrat	14149301	1
Phoenix	Miconazolnitrat	13185611	1
Phoenix	Miconazolnitrat	13352801	1
Phoenix	Miconazolnitrat	15137915	1
Phoenix	Miconazolnitrat	15E04-B03-327367	1
Phoenix	Miconazolnitrat	17C01-B02-334882	1
Phoenix	Miconazolnitrat	18C23-B02-352489	1
Phoenix	Miconazolnitrat	B01-3606104	1
PhoenixWE: 28.04.18 EK:...	Miconazolnitrat	17217505	1
Phönix	Miconazolnitrat	13H28-N06	1
phönix	Miconazolnitrat	15137907	1
phönix	Miconazolnitrat	16144701	2
phönix	Miconazolnitrat	16144716	1
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322124	1
Phönix	Miconazolnitrat	16E04-B03-322131	1
Phönix	Miconazolnitrat	17217502	1
Phönix	Miconazolnitrat	18C23-B02-355707	1
Phönix	Miconazolnitrat	1909029-01	1
Phönix	Miconazolnitrat	2009034-01	1
Phönix	Miconazolnitrat	2103012-01	1
Phönix	Miconazolnitrat	3133	1
Sanacop	Miconazolnitrat		1
Sanacorp EK:5,95 EUR...	Miconazolnitrat	16144703	1
Sanacorp W.E:27.03.18 ...	Miconazolnitrat	16144726	2
Sanacorp	Miconazolnitrat		1
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243801	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	12243803	2
Sanacorp	Miconazolnitrat	13352801	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	18057903	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	18057912	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Miconazolnitrat	18057913	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	18282107	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	18282108	1
Sanacorp	Miconazolnitrat	18282112	2
Sanacorp	Miconazolnitrat	18282113	1

- 180 339 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 225 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Miconazolnitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	499	0	133 202
Typ B	0	803	0	145 871
Typ C	0	2385	4	180 339

Die Substanz/Substanzgruppe *Miconazolnitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7976 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,2528 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8326 % (> 99,7070 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20817	21900	6,18	53,30
20875	21350	8,77	53,52
20905	21900	7,47	46,96
21350	21350	0,00	52,62
21351	21350	2,83	51,27
21649	21900	6,86	51,85
21900	21900	0,00	54,29
22630	22630	0,00	55,19
24593	21900	6,49	53,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Minoxidil**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20879-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Minoxidil; Minoxidilum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Minoxidil	9	15	473

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	169,48	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Minoxidil	13039501	20879	40	20130306
Caelo	Minoxidil	14093701	21359	40	20140428
Caelo	Minoxidil	14093701	21361	40	20140428
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	21630	59	AR-15-FG-007848-01
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912	60	20141210
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933	60	20151016*
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365	60	20160225*
Euro OTC	Minoxidil	1612011	22982	40	20170130*
Euro OTC	Minoxidil	2004030	25162	40	20200528*
Euro OTC	Minoxidil	2109021	25888	50	20211104*
Euro OTC	Minoxidil	2109021	25888SI	50	20211104*

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 539 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 162 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1040 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

- 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	Minoxidil	172278	23816	40
Caelo	Minoxidil	191957	24758	40
Caelo	Minoxidil	20001705	25613	40
Euro OTC	Minoxidil	1607007	22688	40
Euro OTC	Minoxidil	1705008	23437	40
Euro OTC	Minoxidil	1710043	23896	40
Euro OTC	Minoxidil	1803004	24062	40
Euro OTC	Minoxidil	1807018-01	24190	40
Euro OTC	Minoxidil	1901005	24489	40
Euro OTC	Minoxidil	1907025	24803	40
Euro OTC	Minoxidil	2001035	25120	40
Euro OTC	Minoxidil	2008040	25334	40
Euro OTC	Minoxidil	2008039	25343	40
Euro OTC	Minoxidil	2109018	25866	50
Fagron	Minoxidil	22C01-B03-218964	26139	40
Caelo	Minoxidil	20001705	25613SI	40
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	21912SI†	60
Euro OTC	Minoxidil	1509035	21933SI†	60
Euro OTC	Minoxidil	1602013	22365SI†	60
Euro OTC	Minoxidil	1612011	22982SI†	40
Euro OTC	Minoxidil	2008040	25334SI	40
Euro OTC	Minoxidil	2008039	25343SI	40
Euro OTC	Minoxidil	2109018	25866SI	50
Fagron	Minoxidil	22C01-B03-218964	26139SI	40

- 145 634 Spektren aus insgesamt 2902 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2587 Spektren von 612 *Apo-Ident*-Kunden aus 494 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 445 Chargen, 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	Minoxidil	181498002	1
A.H.D	Minoxidil	1210056-01	1
AHC 14.08.13 EK40,14	Minoxidil	1210056-02	1
AHD/Euro	Minoxidil	171004301	1
AHD	Minoxidil	1210056-01	1
AHD	Minoxidil	1311038-01	1
AHD	Minoxidil	1504013-02	1
AHD	Minoxidil	15230812	1
AHD	Minoxidil	18149801	1
AHD	Minoxidil	1907025-02	1
Alliance health	Minoxidil	1411006-01	3
Alliance Healthc. 15.05…	Minoxidil	1203035-03	1
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-01	1
Alliance Healthcare	Minoxidil	1210056-02	1
Anzag 14.11.12 ek:40,14	Minoxidil	120303501	1
Anzag 18.10.12 ek:40,14	Minoxidil	1203035-01	1
Anzag	Minoxidil	1112024-02	1
Anzag	Minoxidil	13E13-N10	1
Anzag	Minoxidil	14234505	1
anzag	Minoxidil	1504013-02	1
api-ident	Minoxidil	1710043-01	2
apo-ident.	Minoxidil	1607007-07	1
Apo-ident	Minoxidil	190102502	1
apomix	Minoxidil	1504013-02	1
apomix	Minoxidil	1602013-01	1
Audor Pharma	Minoxidil		51
Audor Pharma	Minoxidil	414E-02844	1
Audor Pharma	Minoxidil	8/14M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP001/16M	7
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/13M	2
Audor Pharma	Minoxidil	AP006/17M	5
Audor Pharma	Minoxidil	AP007/15M	4
Audor Pharma	Minoxidil	AP008/14M	6
Audor Pharma	Minoxidil	AP010/12M	5
Audor Pharma	Minoxidil	AP011/16M	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Minoxidil	AP012/16M	4
Audor Pharma	Minoxidil	AP012/16M/5270	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP016/15M	7
Audor Pharma	Minoxidil	AP-016/15M	1
Audor Pharma	Minoxidil	AP020/11M	3
Audor Pharma	Minoxidil	AP088/14M	1
Audor Pharma	Minoxidil	APK007	1
Audor Pharma	Minoxidil	APK0071/16/04/065-1M	1
Bombastus	Minoxidil	1112024-03	1
Bombastus	Minoxidil	1705008-01	2
Bombastus	Minoxidil	1710043-01	1
Bombastus	Minoxidil	4/13	1
Caelo	Minoxidil		9
Caelo	Minoxidil	1070318/17227803	1
Caelo	Minoxidil	1112024-01	1
Caelo	Minoxidil	11150207	1
Caelo	Minoxidil	11150209	1
Caelo	Minoxidil	11302003	1
Caelo	Minoxidil	11302005	1
Caelo	Minoxidil	11e17-n07	1
Caelo	Minoxidil	11K11-n09	1
Caelo	Minoxidil	12023901	2
Caelo	Minoxidil	12023902	1
Caelo	Minoxidil	12023907	4
Caelo	Minoxidil	12023908	1
Caelo	Minoxidil	1203035	1
Caelo	Minoxidil	1203035-01	1
Caelo	Minoxidil	121005601	1
Caelo	Minoxidil	1210056-01	2
Caelo	Minoxidil	1210056-02	3
Caelo	Minoxidil	12273703	2
Caelo	Minoxidil	12273704	3
Caelo	Minoxidil	12273710	1
Caelo	Minoxidil	12H07-N03	4
Caelo	Minoxidil	13/23-N07	1
Caelo	Minoxidil	13039501	7
Caelo	Minoxidil	13039503	3
Caelo	Minoxidil	130402901	1
Caelo	Minoxidil	130402902	1
Caelo	Minoxidil	1309501	1
Caelo	Minoxidil	1311038-01	2
Caelo	Minoxidil	13179501	2
Caelo	Minoxidil	13179501-3467312121	1
Caelo	Minoxidil	13179502	5
Caelo	Minoxidil	13179503	6
Caelo	Minoxidil	13179504	2
Caelo	Minoxidil	13179507	3
Caelo	Minoxidil	13373106	1
Caelo	Minoxidil	13E13-N10	1
Caelo	Minoxidil	13I23-N07	2
Caelo	Minoxidil	13K04B05290380	1
Caelo	Minoxidil	1405028-01	2
Caelo	Minoxidil	14062018-RQ-A	1
Caelo	Minoxidil	14093702	2
Caelo	Minoxidil	14093703	4
Caelo	Minoxidil	14093706	3
Caelo	Minoxidil	14093707	1
Caelo	Minoxidil	1411006-01	2
Caelo	Minoxidil	14234502	2
Caelo	Minoxidil	14234505	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	14234509	3
Caelo	Minoxidil	14L03-B02-301431	1
Caelo	Minoxidil	150401301	1
Caelo	Minoxidil	1504013-01	5
Caelo	Minoxidil	1504013-02	1
Caelo	Minoxidil	1509035	1
Caelo	Minoxidil	1509035-01	3
Caelo	Minoxidil	1520002455	1
Caelo	Minoxidil	15230802	4
Caelo	Minoxidil	15230803	3
Caelo	Minoxidil	15230804	6
Caelo	Minoxidil	15230805	2
Caelo	Minoxidil	15230806	4
Caelo	Minoxidil	15230811	5
Caelo	Minoxidil	15230812	1
Caelo	Minoxidil	15436201	8
Caelo	Minoxidil	15436202	7
Caelo	Minoxidil	15436202/1060217	1
Caelo	Minoxidil	15436204	3
Caelo	Minoxidil	15436404	4
Caelo	Minoxidil	15436406	5
Caelo	Minoxidil	15436408	8
Caelo	Minoxidil	15436412	2
Caelo	Minoxidil	15436414	6
Caelo	Minoxidil	15436415	2
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308182	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-308183	1
Caelo	Minoxidil	15E19-B06-309180	1
Caelo	Minoxidil	15H07-B03-317340	1
Caelo	Minoxidil	15K17-B05-318240	1
Caelo	Minoxidil	15K17-B05-318692	1
Caelo	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Caelo	Minoxidil	15k17-b06-324965	1
Caelo	Minoxidil	160013-01	1
Caelo	Minoxidil	1602013-01	9
Caelo	Minoxidil	160201302	2
Caelo	Minoxidil	1602013-02	4
Caelo	Minoxidil	1607007-01	3
Caelo	Minoxidil	160707-01	1
Caelo	Minoxidil	161201101	2
Caelo	Minoxidil	1612011-01	8
Caelo	Minoxidil	16J24-B04-328218	1
Caelo	Minoxidil	16J24-B05-331128	1
Caelo	Minoxidil	16J24-B05-332092	1
Caelo	Minoxidil	170043-01	1
Caelo	Minoxidil	17011602	1
Caelo	Minoxidil	170500801	5
Caelo	Minoxidil	1705008-01	7
Caelo	Minoxidil	1710043-01	8
Caelo	Minoxidil	17227801	17
Caelo	Minoxidil	17227803	19
Caelo	Minoxidil	17228703	1
Caelo	Minoxidil	17H08-B06-341377	1
Caelo	Minoxidil	17H08-B06-342282	1
Caelo	Minoxidil	18016103	2
Caelo	Minoxidil	18016104	3
Caelo	Minoxidil	18016107	3
Caelo	Minoxidil	18016109	8
Caelo	Minoxidil	18016112	2
Caelo	Minoxidil	1803004-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Minoxidil	1807018_01	1
Caelo	Minoxidil	180701801	1
Caelo	Minoxidil	1807018-01	8
Caelo	Minoxidil	181498001	1
Caelo	Minoxidil	181498002	2
Caelo	Minoxidil	18149801	7
Caelo	Minoxidil	18149802	18
Caelo	Minoxidil	18149805	3
Caelo	Minoxidil	18149810	6
Caelo	Minoxidil	18149811	1
Caelo	Minoxidil	18149813	4
Caelo	Minoxidil	18149815	15
Caelo	Minoxidil	18159810	1
Caelo	Minoxidil	187018-01	1
Caelo	Minoxidil	18C20-B01-35661844	1
Caelo	Minoxidil	18C27-B01	1
Caelo	Minoxidil	1901005-01	3
Caelo	Minoxidil	190702501	1
Caelo	Minoxidil	1907025-01	1
Caelo	Minoxidil	190702502	1
Caelo	Minoxidil	191957002	7
Caelo	Minoxidil	191957003	5
Caelo	Minoxidil	191957004	4
Caelo	Minoxidil	191957007	5
Caelo	Minoxidil	191957010	5
Caelo	Minoxidil	20001705004	2
Caelo	Minoxidil	20004048001	2
Caelo	Minoxidil	20004048003	3
Caelo	Minoxidil	20004048005	3
Caelo	Minoxidil	20004048008	2
Caelo	Minoxidil	20004048009	4
Caelo	Minoxidil	2000408012	1
Caelo	Minoxidil	20151112-5	1
Caelo	Minoxidil	20160211-1	1
Caelo	Minoxidil	21002063001	1
Caelo	Minoxidil	21002063003	3
Caelo	Minoxidil	22031402	1
Caelo	Minoxidil	2827	1
Caelo	Minoxidil	2905047-01	1
Caelo	Minoxidil	3013M-02844	1
Caelo	Minoxidil	31051305	1
Caelo	Minoxidil	41/17	1
Caelo	Minoxidil	5081502	1
Caelo	Minoxidil	5217M-02844	1
Caelo	Minoxidil	8719	1
Caelo	Minoxidil	AP006/17M	1
Caelo	Minoxidil	AP011/16M	1
Caelo	Minoxidil	K0071/16/04/065	1
Caesaer/Jenne	Minoxidil	18016103	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Minoxidil	14093702	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Minoxidil	14234505	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Minoxidil	191957002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Minoxidil	20004048012	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	13039501	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	181498002	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	18149802	6
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	18149810	2
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	18149813	3
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	18149815	4
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	191957002	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	191957004	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	191957007	3
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	191957010	2
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	20001705004	5
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	20004048003	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	20004048005	2
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	21002063001	1
Caesar & Loretz GmbH	Minoxidil	21002063004	1
Caleo/ Noweda	Minoxidil	18016104	1
Doppeleiche Apotheke	Minoxidil	13E13-N10	2
Dr. Wolff / Sanacorp	Minoxidil	1901005-01	2
EuRho / 2	Minoxidil	2004030-01	1
EuRho / Noweda	Minoxidil	1304029-02	1
EuRho / Sanacorp	Minoxidil	1710043-01	1
EuRho /Sanacorp	Minoxidil	2008040-01	2
EuRho/ Alliance	Minoxidil	1705008-01	1
EuRho/ Alliance	Minoxidil	1901005-01	1
EuRho/ Noweda	Minoxidil	1807018-01	1
EuRho/ NOWEDA	Minoxidil	1807018-01	1
EuRho/Anzag	Minoxidil	1411006-01	1
EuRho/Fiebig	Minoxidil	1411006-01	1
EuRho/Kehr	Minoxidil	1803004-01	2
EuRho/Kehr	Minoxidil	30/17	1
EuRho/Noweda	Minoxidil	1607007-01	1
EuRho/Noweda	Minoxidil	1710043-01	2
EuRho/Sanacorp	Minoxidil	1803004-01	2
EuRho/Sanacorp	Minoxidil	1901005-01	1
EuRho/Sanacorp	Minoxidil	1907025-01	2
EuRho/Sanacorp	Minoxidil	2004030-01	1
EuRho	Minoxidil	1105030-02	1
EuRho	Minoxidil	1108039-02	2
EuRho	Minoxidil	1602013-02	1
eurho	Minoxidil	1705008-01	1
EuRho	Minoxidil	1705008-01	1
EuRho	Minoxidil	1710043-01	3
Eurho	Minoxidil	1803004-01	2
EuRho	Minoxidil	1803004-01	1
EuRho	Minoxidil	1901005-01	3
EuRho	Minoxidil	2004030-01	1
EuRho	Minoxidil	2008040-01	1
Euro OCT / Krieger	Minoxidil	2001035-01	1
Euro OT/Phönix	Minoxidil	1710043-01	1
Euro OTC	Minoxidil		14
Euro OTC	Minoxidil	/18/07/1402	1
Euro OTC	Minoxidil	10/13	1
Euro OTC	Minoxidil	1009042-01	3
Euro OTC	Minoxidil	103004-01	1
Euro OTC	Minoxidil	104029-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1102010-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1108039-03	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1112024-02	5
Euro OTC	Minoxidil	1112024-03	3
Euro OTC	Minoxidil	12/16	2
Euro OTC	Minoxidil	12/17	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035	1
Euro OTC	Minoxidil	1203035-01	10
Euro OTC	Minoxidil	1203035-02	6
Euro OTC	Minoxidil	120303503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Minoxidil	1203035-03	11
Euro OTC	Minoxidil	12100056-01	1
Euro OTC	Minoxidil	121005601	1
Euro OTC	Minoxidil	1210056-01	14
Euro OTC	Minoxidil	1210056-02	26
Euro OTC	Minoxidil	13001	1
Euro OTC	Minoxidil	130402901	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-01	16
Euro OTC	Minoxidil	130402902	1
Euro OTC	Minoxidil	1304029-02	15
Euro OTC	Minoxidil	1304029-C2	1
Euro OTC	Minoxidil	131103801	4
Euro OTC	Minoxidil	1311038-01	30
Euro OTC	Minoxidil	13110838-01	1
Euro OTC	Minoxidil	140502801	3
Euro OTC	Minoxidil	1405028-01	29
Euro OTC	Minoxidil	14050281	1
Euro OTC	Minoxidil	1405028-1	1
Euro OTC	Minoxidil	140528-01	1
Euro OTC	Minoxidil	141100601	5
Euro OTC	Minoxidil	1411006-01	42
Euro OTC	Minoxidil	1411006601	1
Euro OTC	Minoxidil	150401-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1504013-01	32
Euro OTC	Minoxidil	1504013-02	27
Euro OTC	Minoxidil	1504013-2	1
Euro OTC	Minoxidil	15081829	1
Euro OTC	Minoxidil	1509035-01	39
Euro OTC	Minoxidil	15436404	1
Euro OTC	Minoxidil	160201301	1
Euro OTC	Minoxidil	1602013-01	43
Euro OTC	Minoxidil	1602013-02	13
Euro OTC	Minoxidil	1602013-1	1
Euro OTC	Minoxidil	1602016-01	1
Euro OTC	Minoxidil	16070007-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1607001-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1607007	1
Euro OTC	Minoxidil	160700701	3
Euro OTC	Minoxidil	1607007-01	37
Euro OTC	Minoxidil	16120-01	1
Euro OTC	Minoxidil	161201-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1612011	1
Euro OTC	Minoxidil	161201101	2
Euro OTC	Minoxidil	1612011-01	78
Euro OTC	Minoxidil	1612011-011	1
Euro OTC	Minoxidil	16122011_01	1
Euro OTC	Minoxidil	17050008	1
Euro OTC	Minoxidil	1705008_01	1
Euro OTC	Minoxidil	170500801	3
Euro OTC	Minoxidil	1705008-01	53
Euro OTC	Minoxidil	1707018-01	1
Euro OTC	Minoxidil	170703M/1602013-02	1
Euro OTC	Minoxidil	1710043_01	1
Euro OTC	Minoxidil	171004301	9
Euro OTC	Minoxidil	1710043-01	98
Euro OTC	Minoxidil	17100-43-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1710043-03	1
Euro OTC	Minoxidil	17H08-B06	1
Euro OTC	Minoxidil	17H08-B06-342282	1
Euro OTC	Minoxidil	18030004-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Minoxidil	1803004	1
Euro OTC	Minoxidil	1803004_01	2
Euro OTC	Minoxidil	180300401	6
Euro OTC	Minoxidil	1803004-01	106
Euro OTC	Minoxidil	180304-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1807017-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1807018	1
Euro OTC	Minoxidil	180701801	1
Euro OTC	Minoxidil	1807018-01	58
Euro OTC	Minoxidil	1807018-02	3
Euro OTC	Minoxidil	180708-01	1
Euro OTC	Minoxidil	180718-01	1
Euro OTC	Minoxidil	19/15	1
Euro OTC	Minoxidil	19/16	1
Euro OTC	Minoxidil	190100-01	1
Euro OTC	Minoxidil	19010005-01	1
Euro OTC	Minoxidil	190100501	2
Euro OTC	Minoxidil	1901005-01	76
Euro OTC	Minoxidil	19011005-01	1
Euro OTC	Minoxidil	1907025_01	1
Euro OTC	Minoxidil	190702501	4
Euro OTC	Minoxidil	1907025-01	54
Euro OTC	Minoxidil	190702502	3
Euro OTC	Minoxidil	1907025-02	36
Euro OTC	Minoxidil	1907025-41	1
Euro OTC	Minoxidil	1919	1
Euro OTC	Minoxidil	2000804001	1
Euro OTC	Minoxidil	2001035-01	19
Euro OTC	Minoxidil	2002312844	1
Euro OTC	Minoxidil	200403001	8
Euro OTC	Minoxidil	2004030-01	73
Euro OTC	Minoxidil	2004030-1	1
Euro OTC	Minoxidil	20080039-01	1
Euro OTC	Minoxidil	200803901	3
Euro OTC	Minoxidil	2008039-01	54
Euro OTC	Minoxidil	2008040_01	1
Euro OTC	Minoxidil	200804001	1
Euro OTC	Minoxidil	2008040-01	35
Euro OTC	Minoxidil	2091714	1
Euro OTC	Minoxidil	210901801	1
Euro OTC	Minoxidil	29071402	1
Euro OTC	Minoxidil	4/13	2
Euro OTC	Minoxidil	4004030-01	1
Euro OTC	Minoxidil	6/12	2
Euro OTC	Minoxidil	6614849	1
Euro OTC	Minoxidil	700158	1
Euro Pharm/Gehe	Minoxidil	1901005-01	1
euro pharm	Minoxidil	1590035	1
Euro/ Phönix	Minoxidil	1405028-01	1
EUro/AHD	Minoxidil	1203035-03	2
Euro/Anzag	Minoxidil	150903501	1
Euro/Gehe	Minoxidil	1112024-03	1
Euro/Gehe	Minoxidil	140528-01	1
Euro/Krieger	Minoxidil	1602013-02	1
Euro/Noweda	Minoxidil	1602013-02	1
Euro/Noweda	Minoxidil	1612011-01	1
Euro/Phönix	Minoxidil	161201101	2
Euro/Phönix	Minoxidil	1612011-01	1
Euro/Phönix	Minoxidil	1901005	1
Euro/Phönix	Minoxidil	1901005-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro/Phönix	Minoxidil	2001035-01	1
Euro/Phönix	Minoxidil	20044030-01	1
Euro	Minoxidil	1304029-02	1
Euro	Minoxidil	1504013-01	2
euroct/Gehe	Minoxidil	1304029-01	1
EuRoh/ Gehe	Minoxidil	2008039-01	1
europharm/gehe	Minoxidil	1710043-01	1
Europharm/Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
EurPS	Minoxidil	1504013-01	2
Faagron/Fiebig 09.04.19	Minoxidil	18c27-B01-354525	1
Fagrin	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Fagron	Minoxidil		2
Fagron	Minoxidil	1/16M	2
Fagron	Minoxidil	11021402	1
Fagron	Minoxidil	11E17-N07	1
Fagron	Minoxidil	11H07-N03	1
Fagron	Minoxidil	11K11-N09	3
Fagron	Minoxidil	120303503	1
Fagron	Minoxidil	1210056-02	1
Fagron	Minoxidil	12A25-N04	4
Fagron	Minoxidil	12C29-N05	5
Fagron	Minoxidil	12C29-N050087/240	1
Fagron	Minoxidil	12C29-N050145/240	1
Fagron	Minoxidil	12H07N03	1
Fagron	Minoxidil	12H07-N03	12
Fagron	Minoxidil	12H07-N030265/432	1
Fagron	Minoxidil	12H07-No3	1
Fagron	Minoxidil	12H07-NO3	1
Fagron	Minoxidil	12HO7-NO3	1
Fagron	Minoxidil	1311038-01	2
Fagron	Minoxidil	13E13N10	1
Fagron	Minoxidil	13E13-N10	9
Fagron	Minoxidil	13H07-NO3	1
Fagron	Minoxidil	13I23-N07	8
Fagron	Minoxidil	13J23N07	2
Fagron	Minoxidil	13J29-B02	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-0004	1
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290377	6
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290379	2
Fagron	Minoxidil	13K04-B05-290380	3
Fagron	Minoxidil	13l23-N07	1
Fagron	Minoxidil	1411006-01	2
Fagron	Minoxidil	1420001962	1
Fagron	Minoxidil	14B04-B07	1
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-290883	3
Fagron	Minoxidil	14B04-B07-297364	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02	3
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-30129	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301428	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301429	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301429	7
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301430	2
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301431	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02301434	1
Fagron	Minoxidil	14L03-B02-301541	1
Fagron	Minoxidil	14L03-Bo2-301430	1
Fagron	Minoxidil	1504013-01	2
Fagron	Minoxidil	1510001251	3
Fagron	Minoxidil	1520000768	2
Fagron	Minoxidil	1520002631	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	15436408	1
Fagron	Minoxidil	15E19-06-308183	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308179	1
Fagron	Minoxidil	15e19-b06-308180	1
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308180	5
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308181	6
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308182	5
Fagron	Minoxidil	15E19-B06-308183	6
Fagron	Minoxidil	15E19-B09-308181	1
Fagron	Minoxidil	15E19-BO6-308183	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B08	1
Fagron	Minoxidil	15F02-B09-312663	2
Fagron	Minoxidil	15H07-B01-313607	1
Fagron	Minoxidil	15H07-B01-314726	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318240	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318241	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318411	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318691	4
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-318692	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B05-320188	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B06	1
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321926	5
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321927	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-321928	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-324965	2
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325490	3
Fagron	Minoxidil	15K17-B06-325491	2
Fagron	Minoxidil	15K197-B05-318411	1
Fagron	Minoxidil	16/24-B04-328218	1
Fagron	Minoxidil	1612011-01	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328218	6
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328219	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328224	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328225	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-328226	3
Fagron	Minoxidil	16j24-B04-329291	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B04-329291	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B05	1
Fagron	Minoxidil	16J24-B05-332092	5
Fagron	Minoxidil	16J24-B05-332093	2
Fagron	Minoxidil	1705008-01	2
Fagron	Minoxidil	170612184	1
Fagron	Minoxidil	1722	1
Fagron	Minoxidil	17B22/B02/336689	2
Fagron	Minoxidil	17b22-b01	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B01	2
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-334447	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B01-335427	4
Fagron	Minoxidil	17B22-B02	2
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336689	3
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336690	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-336700	1
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-338766	3
Fagron	Minoxidil	17B22-B02-338767	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-340512	2
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-340514	2
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-341376	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	17H08-B06-341377	5
Fagron	Minoxidil	17h08-b06-342282	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B09	4
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-346945	3
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-346947	2
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-346948	1
Fagron	Minoxidil	17H08-B09-347482	1
Fagron	Minoxidil	18003	1
Fagron	Minoxidil	18004	3
Fagron	Minoxidil	18008	4
Fagron	Minoxidil	1803004-01	2
Fagron	Minoxidil	18C19-B01-348984	4
Fagron	Minoxidil	18C19-B01-348985	2
Fagron	Minoxidil	18C20-B01	4
Fagron	Minoxidil	18C20-b01-351844	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-351844	4
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352113	1
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352116	2
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352629	5
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352702	4
Fagron	Minoxidil	18C20-B01-352874	1
Fagron	Minoxidil	18C27-B01-354524	3
Fagron	Minoxidil	18C27-B01-354525	6
Fagron	Minoxidil	18C27-B01-354782	1
Fagron	Minoxidil	18C-B01-352116	1
Fagron	Minoxidil	18L19-B05-356595	4
Fagron	Minoxidil	18L19-B05-356595	1
Fagron	Minoxidil	19002	2
Fagron	Minoxidil	19003	2
Fagron	Minoxidil	1901005-01	1
Fagron	Minoxidil	1907025-01	2
Fagron	Minoxidil	19b18-b06-191023	1
Fagron	Minoxidil	19B21-190615	1
Fagron	Minoxidil	19B21-B07	1
Fagron	Minoxidil	19B21-B07-190615	6
Fagron	Minoxidil	19B21-B07-190616	2
Fagron	Minoxidil	19B21-B07-190617	5
Fagron	Minoxidil	19B21-B07-190618	9
Fagron	Minoxidil	19B21-B07-190628	1
Fagron	Minoxidil	19B21-B07-190661	1
Fagron	Minoxidil	19B21-B07-19618	1
Fagron	Minoxidil	19E28-B12	3
Fagron	Minoxidil	19E28-B12_193438	1
Fagron	Minoxidil	19E28-B12-193438	7
Fagron	Minoxidil	19E28-B12-193440	1
Fagron	Minoxidil	19E28-B12-193447	1
Fagron	Minoxidil	19E28-B12-193449	4
Fagron	Minoxidil	19g22-B02	1
Fagron	Minoxidil	19G22-B02	2
Fagron	Minoxidil	19G22-B02-193448	8
Fagron	Minoxidil	19G22-BO2-193448	1
Fagron	Minoxidil	2/16M	4
Fagron	Minoxidil	2008039-01	1
Fagron	Minoxidil	20A07-B02-197710	1
Fagron	Minoxidil	20A07-B02-197719	1
Fagron	Minoxidil	20A07-B02-197720	2
Fagron	Minoxidil	20A15-B99	1
Fagron	Minoxidil	20A15-B99-196663	4
Fagron	Minoxidil	20A15-B99-196664	1
Fagron	Minoxidil	20A15-B99-196667	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Minoxidil	20A15-B99-196668	1
Fagron	Minoxidil	20D27-B11	1
Fagron	Minoxidil	20D27-B11-201184	2
Fagron	Minoxidil	20D27-B11-201331	1
Fagron	Minoxidil	20K05-B03-202207	1
Fagron	Minoxidil	21001	1
Fagron	Minoxidil	21B02-B13	1
Fagron	Minoxidil	21B11-B18-203084	2
Fagron	Minoxidil	26111302	1
Fagron	Minoxidil	27081301	1
Fagron	Minoxidil	2OD27-B11-201218	1
Fagron	Minoxidil	321926	1
Fagron	Minoxidil	4110I-02844	1
Fagron	Minoxidil	5/17M	1
Fagron	Minoxidil	612212844	1
Fagron	Minoxidil	7/13	1
Fagron	Minoxidil	B11-2011804	1
Fagron	Minoxidil	B12-1934409	1
Fagron	Minoxidil	B99-1966607	3
Fargon	Minoxidil	20A15-B97-197717	1
Fargon	Minoxidil	21B11-B20-210128	1
Fiebig ek: 36.06EUR 31.0812	Minoxidil	111202403	1
Fiebig	Minoxidil	1509035-01	1
Fiebig	Minoxidil	1607007-01	1
Fiebig	Minoxidil	1612011-01	1
Fiebig	Minoxidil	1705008-01	1
Fiebig	Minoxidil	171004301	1
Fiebig	Minoxidil	1710043-01	1
Fiebig	Minoxidil	1807017-01	1
Fiebig	Minoxidil	1901005-01	1
Fiebig	Minoxidil	1907025	1
Fiebig	Minoxidil	1907025-02	1
Gatt-Koller	Minoxidil	1803103	2
Gehe / EuRho	Minoxidil	1803004-01	1
GEHE 07.05.2014	Minoxidil	1311038-01	2
Gehe/Euro	Minoxidil	150903501	1
Gehe/EuRoh	Minoxidil	1907025-02	1
Gehe	Minoxidil		4
Gehe	Minoxidil	1405028-01	1
Gehe	Minoxidil	15436201	1
Gehe	Minoxidil	15436404	1
Gehe	Minoxidil	15436406	1
Gehe	Minoxidil	15436414	1
Gehe	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
Gehe	Minoxidil	1612011-01	1
Gehe	Minoxidil	1705008-01	1
Gehe	Minoxidil	1710043-01	1
Gehe	Minoxidil	17227803	2
Gehe	Minoxidil	17H08-B06-341376	1
Gehe	Minoxidil	1803004-01	1
Gehe	Minoxidil	1807018-01	1
Gehe	Minoxidil	1901005-01	1
Gehe	Minoxidil	1907025-01	2
GEHE	Minoxidil	1907025-01	1
Gehe	Minoxidil	1907025-02	1
Gehe	Minoxidil	2004030-01	1
Gehe	Minoxidil	AP006/13M	1
Geibo	Minoxidil	1705008-01	1
Geilenkirchen	Minoxidil	14234505	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger/Fiebig	Minoxidil	1612011-01	1
Hedinger/Noweda	Minoxidil	15436414	1
Hedinger/Sanacorp	Minoxidil	12C29-N05	1
Hedinger	Minoxidil	14B04-B07	2
Ichthyol/Noweda	Minoxidil	17117803	1
Ichthyol-Gesellschaft	Minoxidil	1311038-01	1
Icrom / Gehe	Minoxidil	20A15-B99-1966607	1
Icrom /Oberlinden-Apoth...	Minoxidil	1/14	1
icrom spa	Minoxidil	511v	1
ICROM/Gehe	Minoxidil	12/17	1
Icrom/Gehe	Minoxidil	1602013-01	1
ICROM	Minoxidil	6/12	1
Jenne	Minoxidil	17H08-B06-341377	2
Jenne	Minoxidil	B99-1966007	1
Jenne	Minoxidil	P2019/93	1
Kehr	Minoxidil	1705008-01	1
Kehr	Minoxidil	1803004-01	1
Krieger	Minoxidil	171004301	1
Kumar Cigan	Minoxidil	2004030-01	1
Kumar Organic Products ...	Minoxidil		1
Kumar Organics Products	Minoxidil	2001035-01	1
Kumar/Phoenix	Minoxidil		1
Laborchemie Apolda GMBH...	Minoxidil	1803004-01	2
Noweda/ Infecto Pharm	Minoxidil	1607007-01	1
Noweda	Minoxidil	14093703	1
Noweda	Minoxidil	15K17-B05-320189	2
Noweda	Minoxidil	1705008-01	1
Noweda	Minoxidil	1710043-01	3
Noweda	Minoxidil	1803004-01	1
Noweda	Minoxidil	18149801	1
Noweda	Minoxidil	18149802	2
Noweda	Minoxidil	191957003	1
Noweda	Minoxidil	19E28-B12-193438	1
Noweda	Minoxidil	2004030-01	1
Noweda	Minoxidil	20040301	1
Oberlinden Apotheke	Minoxidil	5-13	1
Olon Spa	Minoxidil	15K17-B06-321926	1
Phoenix	Minoxidil	1602013-02	1
Phoenix	Minoxidil	16J25-B05-332092	1
Phoenix	Minoxidil	2004030-01	1
Phoenix	Minoxidil	2008039-01	1
Phoenix	Minoxidil	2008040-01	1
Phoenix	Minoxidil	3057	1
Phoenix	Minoxidil	3399	1
Phönix /euro	Minoxidil	170500801	2
Phönix/EuRho	Minoxidil	1710043-01	2
phönix	Minoxidil		1
Phönix	Minoxidil	1112024-03	1
Phönix	Minoxidil	1203035-02	1
Phönix	Minoxidil	1304029-01	1
Phönix	Minoxidil	1504013-01	1
phönix	Minoxidil	1509035-01	1
phönix	Minoxidil	1602013-01	3
Phönix	Minoxidil	1602013-02	1
phönix	Minoxidil	1612011-01	2
Phönix	Minoxidil	1612011-01	1
Phönix	Minoxidil	170043-01	1
Phönix	Minoxidil	1705008-01	1
PHÖNIX	Minoxidil	1705008-01	2
Phönix	Minoxidil	18016109	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Minoxidil	18149815	1
Phönix	Minoxidil	1901005-01	1
Phönix	Minoxidil	1907025-01	2
Phönix	Minoxidil	19B21-B07-190661	1
Phönix	Minoxidil	2001030-01	1
Phönix	Minoxidil	2004030-01	5
PHÖNIX	Minoxidil	2004030-01	1
Phönix	Minoxidil	201062710	1
PHÖNIX	Minoxidil	CB2109018-01	1
Sana Eurho 11.11.19 ek:...	Minoxidil	1907025-01	1
sanacorb	Minoxidil	1612011-01	1
Sanacorp, 81,00EUR, 27.1.17	Minoxidil	1607007-01	1
Sanacorp/EuRho	Minoxidil	2001035-01	1
Sanacorp	Minoxidil	120056-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1203035-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1210056-02	2
Sanacorp	Minoxidil	1304029-02	3
Sanacorp	Minoxidil	13179501	2
Sanacorp	Minoxidil	13179502	2
Sanacorp	Minoxidil	13179507	1
sanacorp	Minoxidil	13K04-B05-290379	1
sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
Sanacorp	Minoxidil	140502801	1
Sanacorp	Minoxidil	1405028-01	1
Sanacorp	Minoxidil	14093701	1
Sanacorp	Minoxidil	14093702	1
Sanacorp	Minoxidil	1411006-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1504013-01	1
Sanacorp	Minoxidil	1612011-01	1
Sanacorp	Minoxidil	180300401	1
Sanacorp	Minoxidil	1907025-01	1
Spangro 1.10.19	Minoxidil	16J24-B04-328224	1
Spangro 25.1.2014	Minoxidil	13/23-N07	1
Th. Geyer	Minoxidil	1602013-01	1
Vdl 14.07.14	Minoxidil	1311038-01	1
VDL;81,0EUR;21.05.15	Minoxidil	1411006-01	1

- 180 141 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 139 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Minoxidil* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	539	0	133 162
Typ B	0	1038	2	145 634
Typ C	0	2580	7	180 141

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Minoxidil* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8868 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,8077 % (> 99,5192 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7294 % (> 99,6135 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20879	21630	7,51	193,85
21359	21630	5,56	193,33
21361	21630	5,02	193,88
21630	21630	0,00	193,54
21912	21933	4,96	194,81
21933	21933	0,00	191,20
22365	22365	0,00	196,93
22982	22982	0,00	199,15
25162	25162	0,00	195,57
25888	25888	0,00	197,10

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mometasonfuroat, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20100-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mometasonfuroat, mikronisiert; Mometasoni furoas micronisatum; Mometasonum furanicum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mometasonfuroat, mikronisiert	7	10	397

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Beclometasondipropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	133,89	–
⋮	⋮	⋮
Atropinsulfat	>50	48,69
Thalidomid	>50	108,42
Kaliumsorbat	>50	121,30
Hydrocortison	>50	172,46
Chinolingelb	>50	287,68
Propranololhydrochlorid	>50	289,50
Aescin, wasserlöslich	>50	305,18
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	341,68
Saccharin-Natrium	>50	398,09
Phenytoin	>50	523,00
Calciumorotat-Dihydrat	>50	537,47

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mometasonfuroat,...	160286	22433	60	20160316*
Caelo	Mometasonfuroat,...	163532	23046	40	20170104*
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602	60	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1403015-01	21602SI	31	20140503
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238	60	20151118*
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1510036	22238SI	30	20151118*
Euro OTC	Mometasonfuroat,...	1610009	23136	40	20170321*
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850	40	20130620
Fagron	Mometasonfuroat,...	13F17-N01	20850SI	44	20130620
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887	40	20160209
Fagron	Mometasonfuroat,...	16A20-B06-319750	22887SI	30	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 475 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 133 226 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 769 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374	60
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	183341	24563	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008	24295	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035	24794	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2001040	25159	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056	25167	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2008002	25408	40
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2106014	25869	50
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	21374SI	38
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	160286	22433SI†	30
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	163532	23046SI†	23
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	183341	24563SI	21
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021	22715SI	33
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009	23136SI†	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	23878SI	27
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008	24295SI	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035	24794SI	24
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2001040	25159SI	30
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056	25167SI	22
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2008002	25408SI	20
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2106014	25869SI	31

- 145 905 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1938 Spektren von 574 *Apo-Ident*-Kunden aus 429 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 396 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AARTI / Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787001	1
AARTI Industries/Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	MF-18013(JM-01)-001	1
AARTI Industries/Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	MF-20002(JM-01)-001	1
Ador Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0517M	1
AHD 20.06.14 EK 37,29	Mometasonfuroat, mikronisiert	12C07-B05-291268	1
AHD/EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	2001040-01	1
Alliance Health 27.01.2...	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Alte Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	1
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29N03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0117M	4
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0177M	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0517M	7
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM010/0116M	3
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM301/0118-1M	2
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM301/0118-8M	1
Audor Pharma	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM301/0118M	3
Bombastus	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	1
Bombastus	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert		1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	116181714	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035607	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035608	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12339604	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351202	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351205	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351207	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351208	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351210	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351215	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304603	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304604	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304605	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304606	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304609	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304612	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13304614	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281101	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281102	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14281103	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291267	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07298481	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-Bo2-314479	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	151003601	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110301	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15110305	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189802	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189804	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189806	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189807	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189809	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279003	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11b03	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310865	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322739	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1602809	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028601	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028605	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028606	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028607	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028609	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181703	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181704	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181705	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181708	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181709	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181710	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181714	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181715	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635206	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635209	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1635211	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	7
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353204	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353205	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	14
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353207	15
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353208	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353209	20
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353210	4
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353211	13
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1653205	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319748	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24_B03_324852	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-334371	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1704012A	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17348901	10
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-34476	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347348	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D1-B02-344776	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026001	23
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026002	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026003	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026004	16
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026005	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026006	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026007	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026008	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026009	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026011	22
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	14
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026015	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026017	6
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1802603	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1802611	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1806012	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008-01	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18102013B	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334102	18
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334104	17
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334106	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334108	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334109P-191111-4	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334110	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19B07-351001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351351	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354319	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B-B07-354320	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	192006004	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200601	18
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200602	14
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200603	11
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200604	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200605	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191761	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	200003486010	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787001	11
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787002	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787004	11
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787005	16
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787007	9
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787008	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787010	5
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787012	10
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787013	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	2000078787001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486002	7
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486004	12
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486006	8
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486010	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486011	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486012	3
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486016	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486018	2
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	200034896004	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	2000787013	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	200315A	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03-196879	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	240913a	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	2885	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	34860062	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0002	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	9530001	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	APMOM006/0117M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM010/0116	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NO1352M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	1
Caelo	Mometasonfuroat, mikronisiert	NV1000M	1
Caeo/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279003	1
Caeo	Mometasonfuroat, mikronisiert	12351201	1
Caeolo/Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	1
Caeolo/Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334104	1
Caesa / Alliance Health...	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Caesar & Lorenz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334108	1
Caesar & Lorenz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787001	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Mometasonfuroat, mikronisiert	2000078005	1
Caesar & Loretz GmbH Sa...	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787005	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	1
Caesar & Loretz GmbH/ A...	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787005	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486006	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200605	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334108	1
Caesar & Loretz GmbH/je...	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787001	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Mometasonfuroat, mikronisiert	2000078712	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787008	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	12035601	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028609	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	5
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026013	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026014	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026017	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	4
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334102	3
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334104	3
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334106	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334108	8
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334110	3
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200601	4
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200602	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200604	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200605	4
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787001	6
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787004	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787005	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787007	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787008	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787010	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787013	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486002	8
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486004	7
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486006	4
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486010	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486011	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	2001040-01	2
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	30000787007	1
Caesar & Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	B03-1970806	1
Caesar & Loretz Hilden	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Mometasonfuroat, mikronisiert	20003486006	2
Caesar & Loretz/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Caesar u Loretz	Mometasonfuroat, mikronisiert	15279004	2
Caesar und Loretz GmbH	Mometasonfuroat, mikronisiert	2000787010	1
caesar&Loretz GmbH,Phön...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Caesar&loretz,AHC,08.08...	Mometasonfuroat, mikronisiert		1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Calo/AHD	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200603	1
Carlo/Phönix/21,89	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334102	1
Cealo/Anzag	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
EuRho / 2	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035-01	1
EuRho / 2	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056-01	1
EuRho / Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035-01	2
EuRho/AHD	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056-01	1
EuRho/Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	2001040-01	1
EuRho/Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	2
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	1
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	1
Eurho	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352744	1
EuRho	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert		2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1203024-02	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1307037-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1408010-01	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-01	7
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1504012-02	5
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1510036-01	11
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	160009-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	160602101	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1606021-01	7
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	161000901	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1610009-01	23
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-b11	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-B11-332111	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	171102701	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-01	9
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-02	3
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02347349	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026006	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810002-01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008_01	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	181000801	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008-01	24
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008-01P-200331-2	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334108	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	19060035	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035	2
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	190603501	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035-01	25
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2001040-01	13
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056-01	27
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	2008002-01	29
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	23051822	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	5991	1
Euro OTC	Mometasonfuroat, mikronisiert	83919-23-7	1
Euro OTG	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
EURO/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056-01	1
EuRoh/ Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	2008002-01	1
Fagr/sana EK: EUR 39,21 /...	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-35151	1
Fagro/Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Fagro	Mometasonfuroat, mikronisiert	1511B02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert		1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10805-N12	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10C29-N10	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	10E31-N26	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11C02-N03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11F08-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11h10-n04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11H10-N04	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	11K28-N09	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12B22-N04	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12e02-n11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12E02-N11	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12H09-N02	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12I29-N03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	12J29-N03	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13d08-n06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08N06	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	14
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13Do8-NO6	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13f17-n01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F17-N01	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-N02	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F27-NO2	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13F7-N01	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	10
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-NO4	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23_n02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-N02	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	21
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	13j23-no2	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	140305MF	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291264	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291266	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20b04291265	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291265	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291265	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14e20-b04-291267	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291269	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-294645	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-302374	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07297240	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-297240	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298481	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-298482	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302375	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	14H06-B07-302376	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-314479	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11B02315705	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-315705	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15/11-B02-316705	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-304120	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304120	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304121	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304121	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03304122	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304122	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304123	13
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-304124	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304124	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15b11-b03-308276	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308276	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11B03308860	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-308860	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-0002	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	8
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-312233	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-317182	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15g08-b11-322738	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08B11322738	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322738	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G-B11-310864	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-314479	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15I11-B02-315705	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15J11-B02-315705	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16/24-B11-332122	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181709	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181714	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16724-B11-332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319740	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319748	7
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06319749	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-319749	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-B06-322739	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16A20-Bo6-319748	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-803-324851	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324851	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24B03324852	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-325575	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-326790	10
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327346	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16c24-b03-327372	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-b03-327372	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327372	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-11-335793	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11-329817	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-329817	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-330978	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332110	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332111	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24B11332112	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24B11334371	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-334371	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16j24-b11-335792	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335792	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24B11335793	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	11
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D1834	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19_B02_339278	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02_339278	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339276	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02339277	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02339277	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339278	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02342642	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342642	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	19
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-344776	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347347	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347348	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17d19-b02-347349	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19B02347349	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347349	15
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-3477347	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	1814E3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-807	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-b07	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-B07-345319	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-B07-356278	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18819-B07-357640	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B199-B07-354320	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-341351	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351001	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351351	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18b19-b07-352632	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19B07352632	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352632	16
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352635	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352744	9
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19B07352745	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352745	12
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354318	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354319	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354319MOM010/0118	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354320	18
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-357228	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-357640	11
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	191761	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19200604	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	197086	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191760	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191761	19
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-1917610481	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191762	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B191761	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	20000787001	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G244-B03-196879	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	20g24-803-196879	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03-196879	15
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03-197086	13
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-BO3-196879	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2114M3640	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	21b26-b05-203100	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	21B26-B05-203100	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	21B26-B05-203101	5
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2215I-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2517Q-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2714U-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	2818A-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	3313A-07030	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	334371	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	335793	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	339278	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	347349	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	352632	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	354319	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	4(18B19-B07-351001	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	5/0715	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	6071716	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	701834-0004	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	83919-23-7	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	B03-1968709	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	B03-1970806	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	B05-2031001	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	B12-1917600	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	BO3-1968709	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	Fagron21B26-B05-203101	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	HMF010620	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	HMF01620	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	HMFO1620	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	mom001/0220	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0220	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM003/0818	6
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM004/0716	4
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM004-0716	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM008/0915	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM010/0116	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM010/0118	8
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NS1513M	1
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NT1568M	3
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU0698M	2
Fagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	NU2504M	1
Fargo / Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03	1
Fargon/AHD	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351001	1
Fargon/AHD	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354319	1
Fargon/Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03-197086	2
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	14h06-b07-298481	2
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Fargon	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03-196879	1
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028603	1
Finteler Apotheke	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028604	1
Fragon/Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191762	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324851	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342642	1
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	2
Fragon/Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347348	1
Gehe 07.12.18	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027_02	1
GEHE 17.04.2014	Mometasonfuroat, mikronisiert	13J23-N02	1
Gehe amax	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342643	1
Gehe amax	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035-01	1
Gehe amax	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191761	1
Gehe/EuRoh	Mometasonfuroat, mikronisiert	2003056-01	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	13H13-N04	2
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-B03-304123	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-312233	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181704	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353201	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353207	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-324852	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-327346	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332112	2
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	2
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339278	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342642	2
GEHE	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-344776	1
GEHE	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026006	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	1
gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334104	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352745	4
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354318	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354319	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354319	1
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	1906035-01	3
Gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191761	1
gehe	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-Bo3-196879	1
Geibo/ Fargron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-b11-335792	1
GUMO	Mometasonfuroat, mikronisiert	2008002-01	5
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Holdermann	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-29126	1
Ichthyol-Gesllschaft/Ph...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335793	2
Jenne	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Jenne	Mometasonfuroat, mikronisiert	1802612	1
Kehr	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353206	1
Nachprüfung	Mometasonfuroat, mikronisiert	1628604	1
Nachprüfung	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-329817	1
Noveda	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334101	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-332111	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	1711027-02	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-347349	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026009	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334110	1
Noweda	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-351351	1
Phagron	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191761	1
Phoenix 03.08.2017	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03-328272	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14C07-B05-291268	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	16181714	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339277	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	1810008-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334108	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-352745	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	19F13-B12-191760	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	20G24-B03-196879	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	3406	1
Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM004/0716	1
Phönix Gotha	Mometasonfuroat, mikronisiert	1403015-01	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13/23-N02	2
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	13D08-N06	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15B11-b03	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-322737	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	16C24-B03	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	16c24-b03-327346	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-342642	1
Phönix	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026012	1
Sana	Mometasonfuroat, mikronisiert	MF-18009(JM-01)001	1
Sanacorp /Fargron	Mometasonfuroat, mikronisiert	15G08-B11-310864	1
Sanacorp /Fargron	Mometasonfuroat, mikronisiert	16J24-B11-335792	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	1/AKD4	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	14E20-B04-291267	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	15189801	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	16353211	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-339276	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	17D19-B02-344776	2
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	18026001	1
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	18B19-B07-354319	2
Sanacorp	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	1
SanacorpWE:12.01.2017 ...	Mometasonfuroat, mikronisiert	16028602	1
sidonia	Mometasonfuroat, mikronisiert	18334110	1
Symbiotica Malaysia/ AHD	Mometasonfuroat, mikronisiert	2001040-01	1
Symbiotica/Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM001/0317	1
Symbiotica/Phoenix	Mometasonfuroat, mikronisiert	MOM003/0818	2

- 180 790 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 197 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mometasonfuroat, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	475	0	133 226
Typ B	0	766	3	145 905
Typ C	0	1931	7	180 790

Die Substanz/Substanzgruppe *Mometasonfuroat, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7368 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,6099 % (> 99,2198 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,6388 % (> 99,4840 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20850	22433	5,83	175,08
21602	22433	9,51	175,94
22238	22238	0,00	173,26
22433	22433	0,00	177,33
22887	23136	8,48	177,21
23046	23046	0,00	173,02
23136	23136	0,00	176,82

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Monostearate**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20691-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Monostearate; Glycerinmonostearat selbstemulgierend TEGIN®; Glycerinmonostearat 40-55%; Glycerinmonostearat 60; Glycerinmonostearat, emulgierend, TYP II, 32/36, Kalium; Glycerinum monostearinicum 60; Glycerinum monostearinicum emulsificantes; Glyceroli monostearas 40–55; Glyceroli monostearates 60; Glyceroli monostearates emulsificantes; Glycerolmonostearat 40-55%; Glycerolmonostearat 60; Glycerolmonostearat, emulgierend; Softisan® 601; Sorbitani stearas; Sorbitanmonostearat; Sorbitanum monostearinicum; Span® 60

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Monostearate	33	19	124

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Macrogol-20-glycerolmonostearat Typ II	anderer Aggregatzustand: halbfeste Substanz
Macrogolglycerolhydroxystearat 40	anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz
Triglyceroldiisostearat	anderer Aggregatzustand: halbfeste Substanz
Sorbitantrioleat	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ…	48,53	–
Nichtionische emulgierende Alkohole	50,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Glycerolmonostea…	12105705	20691	80	20120424
Caelo	Glycerolmonostea…	12105720	20867	40	20120424
Caelo	Glycerolmonostea…	14099903	21446	60	AR-15-FG-000732-02
Caelo	Glycerolmonostea…	154450	22464	60	20160225*
Caelo	Glycerolmonostea…	20002884	25620	40	20200916*
Caelo	Glycerolmonostea…	22000532	26018	40	20220331*
Fagron	Glycerolmonostea…	14C12-B40-292622	21545	60	20140404
Fagron	Glycerolmonostea…	15E13-B03-305532	22277	60	20150703
Caelo	Glycerolmonostea…	13109304	21093	40	1407633
Caelo	Glycerolmonostea…	13232604	21437	60	1504599
Caelo	Glycerolmonostea…	15286302	21982	60	20150911
Caelo	Glycerolmonostea…	15286302	22320	60	AR-16-FG-009226-01
Caelo	Glycerolmonostea…	16233804	23188	40	10052
Caelo	Glycerolmonostea…	180683	24025	40	20180430*
Caelo	Glycerolmonostea…	182462	24371	40	20181008*
Caelo	Glycerolmonostea…	190547	24673	40	20190423*
Caelo	Glycerolmonostea…	192857002	25385	40	20191216
Caelo	Glycerolmonostea…	21003001	26004	40	20211109*
Caelo	Glycerolmonostea…	21003001	26004SI	30	20211109*
Caelo	Glycerolmonostea…	12210401	20751	80	1407214
Caelo	Glycerolmonostea…	12210401	20783	40	20120726
Caelo	Glycerolmonostea…	14240607	21576	60	1412120
Caelo	Glycerolmonostea…	14240607	21585	60	20140815
Caelo	Glycerolmonostea…	161646	22623	40	20160727*
Caelo	Glycerolmonostea…	16030301	22667	40	20160204
Caelo	Glycerolmonostea…	21000650	25618	40	20210310*
Caelo	Softisan® 601	13296104	20997	40	1403144
Caelo	Softisan® 601	15184905	21974	60	20150611
Caelo	Softisan® 601	172178	23690	40	20170817*
Caelo	Softisan® 601	20003054001	25512	40	20201001
Caelo	Sorbitanmonostea…	12274801	20828	40	20120924
Caelo	Sorbitanmonostea…	162352	22764	40	20160826*
Caelo	Sorbitanmonostea…	17030805	23706	40	20170210
Caelo	Sorbitanmonostea…	172564	23831	40	20171027*
Caelo	Sorbitanmonostea…	192928	25094	40	20191122*
Caelo	Sorbitanmonostea…	20002274	25564	40	20201009*
Fagron	Sorbitanmonostea…	14J07-B02-299399	21885	60	AR-16-FG-004368-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1770 Spektren von 37 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 33 verschiedenen Chargen.

- 131 931 Spektren aus insgesamt 2436 Chargen von 453 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1210 Spektren von 28 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.
- 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 und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	180447	24267	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	190794	24709	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	191186	24713	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	11272902	20677	80
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22646	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	20002478	25505	40
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie…	14308310	21993	60
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie…	172585	23822	40
Fagron	Glycerolmonostearat, emulgie…	11I15-N09	20746	80
Fagron	Glycerolmonostearat, emulgie…	12B14-N10	20786	40
Caelo	Softisan® 601	14099604	21488	40
Caelo	Softisan® 601	162364	22648	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	171781	23622	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	180432	24021	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	183125	24377	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	192168	24900	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	21001797	25807	50
Caelo	Sorbitanmonostearat	21004159	25991	40
Fagron	Sorbitanmonostearat	11I26-N09	20736	40
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	22000532	26018SI†	10
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22741	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22742	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22743	40
Caelo	Glycerolmonostearat 60	162338	22744	40
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie…	14308310	22278	60
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie…	14308310	22341	60
Caelo	Softisan® 601	162364	22766	40
Caelo	Sorbitanmonostearat	21004159	25991SI	10

- 145 464 Spektren aus insgesamt 2901 Chargen von 775 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 363 Spektren von 186 *Apo-Ident*-Kunden aus 132 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Monostearate*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 120 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ALH	Sorbitanmonostearat	16235202	1
Anzag	Glycerolmonostearat 60	12180502	1
anzag	Sorbitanmonostearat	14195	1
Audor Pharma	Glycerolmonostearat 60	13232604	1
Bombastus	Glycerolmonostearat 40-55%	18044701	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60		1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	11079308	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	12001001	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105704	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	12105729	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	12180502	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274807	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	12274813	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13018201	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	1301821	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13109304	9
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	13109402	1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	13109405	2
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	13109410	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	131156602	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13156601	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209409	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209410	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209417	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209418	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	13209419	3
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221303	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	13221308	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	13232604	3
Caelo	Softisan® 601	13296104	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	14012002	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038504	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038510	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14038511	2
Caelo	Softisan® 601	14099608	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14169710	1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	1420607	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218803	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218804	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	14218808	5
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	14240607	1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	14240611	1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	14308310	4
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	14359407	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	14372803	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15009203	13
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15130501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Softisan® 601	15184901	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280902	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280904	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15280912	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286302	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286307	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	15286308	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300302	7
Caelo	Sorbitanmonostearat	15300308	5
Caelo	Sorbitanmonostearat	15415202	9
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445007	6
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445010	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445011	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	15445014	2
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	16030301	3
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	16030304	2
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	16164604	1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	16164606	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	16233802	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	16233804	6
Caelo	Sorbitanmonostearat	16235202	5
Caelo	Sorbitanmonostearat	16235207	10
Caelo	Sorbitanmonostearat	17030805	6
Caelo	Sorbitanmonostearat	17030806	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17061703	5
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17167803	7
Caelo	Glycerolmonostearat 60	17167804	5
Caelo	Sorbitanmonostearat	17178102	20
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	17258501	2
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	17258505	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	17345402	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	17345403P-181005-2	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	17345403P-181227-8	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18044701	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18044702	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	18068303	3
Caelo	Sorbitanmonostearat	18204705	6
Caelo	Glycerolmonostearat 60	18246203	3
Caelo	Glycerolmonostearat 60	18246207	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	18312504P-190502-1	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	18312504P-190627-8	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	18312507P-191230-1	1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	18328702	4
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	18328705	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18334601	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	18334601P-190405-2	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	19054702	11
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	190794001	2
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	19079401	5
Caelo	Sorbitanmonostearat	19101301	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	19101302P-190718-8	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	19101302P-190926-7	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	19101305	2
Caelo	Sorbitanmonostearat	19101306P-200326-8	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	19101306P-200709-5	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	191258003	5
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	192039002	4
Caelo	Sorbitanmonostearat	192168003	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	192857001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Glycerolmonostearat 60	192857002	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	20001564002	2
Caelo	Glycerolmonostearat 60	20002478004	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	200028840001	1
Caelo	Glycerolmonostearat 40-55%	20002884001	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	20003871004	1
Caelo	Glycerolmonostearat, emulgie...	2100065001	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	21001621004	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	21001797001	1
Caelo	Sorbitanmonostearat	26031507	1
Caelo	Glycerolmonostearat 60	7035059	1
Caesar & Loretz GmbH/ J...	Glycerolmonostearat, emulgie...	21000650001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Sorbitanmonostearat	20003871004	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Glycerolmonostearat 60	19054702	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Sorbitanmonostearat	18204705	1
Caesar & Loretz GmbH/ph...	Glycerolmonostearat 60	18246203	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Sorbitanmonostearat	19101301	1
Caesar & Loretz GmbH	Softisan® 601	18197002	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitanmonostearat	18204705	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat, emulgie...	18328702	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat 40-55%	18328705	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat 60	19054702	2
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat 60	19079401	1
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitanmonostearat	19101305	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat 60	191258003	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat 40-55%	192039002	3
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitanmonostearat	192168003	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat 40-55%	20003935003	1
Caesar & Loretz GmbH	Glycerolmonostearat 60	21001621002	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Sorbitanmonostearat	19101305	1
Caesar & Loretz/Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Caesar u Loretz	Glycerolmonostearat 60	14012002	1
Caesar&Loretz GmbH/Gehe	Glycerolmonostearat, emulgie...	17258505	1
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 60	13109304	1
Caesar/Noweda	Glycerolmonostearat 40-55%	13221311	2
Cealo	Sorbitanmonostearat	13209409	1
Euro OTC	Glycerolmonostearat 60	16233804	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12A27-N11	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	12E30-N14	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	12K05-N06	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13B19-N01	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10_N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	13D10-N10	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	14J07-B02-299399	1
Fagron	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	15280903	1
Fagron	Sorbitanmonostearat	5052	1
Fagron	Glycerolmonostearat 40-55%	7G19-N09	1
Gehe	Glycerolmonostearat, emulgie...	14240605	2
Gehe	Glycerolmonostearat, emulgie...	18328702	1
Gehe	Glycerolmonostearat 60	19054702	1
Gehe	Glycerolmonostearat 40-55%	20001564002	1
Ichthyol/Phoenix	Sorbitanmonostearat	14372803	1
L12	Glycerolmonostearat 60	16233802	2
Nachprüfung	Sorbitanmonostearat		1
Noweda	Glycerolmonostearat, emulgie...	11079301	1
Noweda	Glycerolmonostearat 60	15009203	1
Noweda	Sorbitanmonostearat	17178102	1
Phonix	Glycerolmonostearat 60	13109304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phonix	Sorbitanmonostearat	13209418	1
Spangropharm	Glycerolmonostearat 40-55%	80402468	1

- 182 365 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 491 Chargen von 708 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Monostearate* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1770	0	131 931
Typ B	0	1131	79	145 464
Typ C	0	363	0	182 365

Die Substanz/Substanzgruppe *Monostearate* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,6610 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	93,4711 % (> 93,2231 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 98,3471 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20691	21446	21,69	66,51
20751	20751	0,00	158,05

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20783	20751	4,42	153,61
20828	22764	35,09	97,72
20867	21446	32,97	71,89
20997	20997	0,00	145,77
21093	21093	0,00	109,07
21437	21437	0,00	100,33
21446	21446	0,00	66,44
21545	21446	30,53	71,15
21576	21576	0,00	137,44
21585	21576	2,49	138,20
21885	21885	0,00	120,03
21974	20997	14,78	146,75
21982	22320	6,23	105,28
22277	25620	22,81	62,28
22320	22320	0,00	105,93
22464	22464	0,00	73,69
22623	22623	0,00	132,60
22667	20751	18,75	174,05
22764	22764	0,00	98,43
23188	23188	0,00	91,13
23690	23690	0,00	157,94
23706	22764	6,10	100,38
23831	23831	0,00	114,53
24025	24025	0,00	125,93
24371	24371	0,00	124,20
24673	24673	0,00	127,20
25094	25094	0,00	103,46
25385	22320	30,83	127,30
25512	20997	7,14	148,79
25564	25564	0,00	105,07
25618	25618	0,00	124,43
25620	25620	0,00	61,95
26004	26004	0,00	110,45
26018	26018	0,00	74,25

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mupirocin-Calcium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20781-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mupirocin-Calcium; Mupirocinum calcicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mupirocin-Calcium	6	3	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	100,74	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Mupirocin-Calcium	14276602	21745	60	20141103
Caelo	Mupirocin-Calcium	161184	22454	60	20160504*
Caelo	Mupirocin-Calcium	18191606	25376	40	20180813
Fagron	Mupirocin-Calcium	12E02-N07	20781	40	1401556
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01-316111	23213	40	20150909
Fagron	Mupirocin-Calcium	18A16-B02-349169	25373	40	20180226

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.

- 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	Mupirocin-Calcium	161608	23860	40
Caelo	Mupirocin-Calcium	21003209003	25856	50
Euro OTC	Mupirocin-Calcium	2001029	25297	40

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 14 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mupirocin-Calcium	17356502	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	17356506	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	17356509	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	17F21-B03-34519	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mupirocin-Calcium	18191601	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	24041801	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	83200301013	1
Caelo	Mupirocin-Calcium	9041801	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	14B03-B30-297291	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	15H13-B01	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	17F21-B03	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	17F21-B03-338597	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	17F21-B03-339080	1
Fagron	Mupirocin-Calcium	83200340116	1

- 182 714 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 607 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mupirocin-Calcium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	14	0	182 714

Die Substanz/Substanzgruppe *Mupirocin-Calcium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20781	20781	0,00	102,79
21745	22454	14,22	102,82
22454	22454	0,00	103,71
23213	22454	17,86	104,70
25373	22454	38,96	105,96
25376	22454	20,08	104,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**myo-Inositol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20420-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

myo-Inositol; myo-Inositolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
myo-Inositol	2	1	5

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Sorbitol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	100,87	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	myo-Inositol	1206032-01	21280	40	20120814
Fagron	myo-Inositol	13D15-B40-328250	23405	40	20140812
Fagron	myo-Inositol	13D15-B40-328250	23406	40	AR-17-FG-016393-01

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 581 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *myo-Inositol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	myo-Inositol	18A03-B04-344527	23999	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	myo-Inositol	L1609025-01	1
Euro OTC	myo-Inositol	130400901	1
Euro OTC	myo-Inositol	1304009-01	1
Euro OTC	myo-Inositol	1609025-01	1
Fagron	myo-Inositol	L13090200	1

- 182 723 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 616 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *myo-Inositol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	133 581
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	5	0	182 723

Die Substanz/Substanzgruppe *myo-Inositol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9000 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21280	23406	5,73	176,72
23405	23406	3,04	168,32
23406	23406	0,00	168,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naloxonhydrochlorid-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20957-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat; Naloxoni hydrochloridum dihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	8	4	38

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Oxycodonhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Estriol	80,58	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Audor Pharma	Naloxonhydrochlo…	AP13501078IIN	22811	40	20160429
Audor Pharma	Naloxonhydrochlo…	AP1547I022-1N	24707	40	20180629
Caelo	Naloxonhydrochlo…	163577	23039	40	20170306*
Caelo	Naloxonhydrochlo…	170441	23862	40	20170306*
Caelo	Naloxonhydrochlo…	20001602	25447	40	20200604*
Euro OTC	Naloxonhydrochlo…	2103008	25682	40	20210430*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naloxonhydrochlo…	13D22-N07	20957	40	1402059
Fagron	Naloxonhydrochlo…	13L12-B03	21271	40	20140113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat*.

- 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	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15322517	22828	40
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	190088	24537	40
Euro OTC	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	2002011	25134	40
Euro OTC	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	2003062	25246	40
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20001602	25447SI†	40
Euro OTC	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	2003062	25246SI	40
Euro OTC	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	2103008	25682SI†	40

- 146 394 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 67 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat*.
- 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
Audor Pharma	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	AP13501078N	1
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15322501	1
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15322504	2
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15322517	1
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	17044103	2
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	18134202	3
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19008803	1
Caelo	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20001602003	1
Caesar & Loretz GmbH	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19008803	2
Caesar & Loretz GmbH	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20001602003	1
Euro OTC	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	2002011-01	1
Euro OTC	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	2003062-01	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	11/23-N01	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	12-00071	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	12G19-N02	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	12G19-N02	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	13-00660	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	1350I078	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	13L12-B03-289511	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	14A28-B33-296076	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	14F20-B02-296077	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15B06-B02-304420	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15B06-B02-304421	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15E28-B01-308324	5
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15H04-B09	3
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15H04-B09-314068	5
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15K11-B05_319571	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	15K11-B05-319571	4
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	18-00116	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	18452304	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	18C30-B04-349699	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	18K20-B05-356947	4
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	18K20-B05-356948	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19J22-F03	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19J22-F03-367715	2
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19J22-F03-367716	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19J22-F03-368419	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	19J22-F03-367715	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20F15-01-372577	1
Fagron	Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20F15-F01-372577	2

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 661 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 583 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid--Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	273	7	146 394
Typ C	0	66	1	182 661

Die Substanz/Substanzgruppe *Naloxonhydrochlorid-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	97,5000 % (> 96,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,5075 % (> 94,0299 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20957	20957	0,00	89,12
21271	20957	10,94	85,40
22811	20957	21,10	91,90
23039	23039	0,00	93,20
23862	23862	0,00	92,26
24707	23039	20,78	95,75
25447	25447	0,00	80,58
25682	25682	0,00	87,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naphazolinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20899-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinhydrochlorid; Naphazolini hydrochloridum; Naphazolinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Naphazolinhydrochlorid	6	4	111

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dexamfetaminsulfat	87,04	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Naphazolinhydroc…	12375211	20899	40	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc…	12375211	21397	60	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc…	12375211	21398	60	20130108
Caelo	Naphazolinhydroc…	181193	24498	40	20180504*
Euro OTC	Naphazolinhydroc…	1407034-01	21623	60	AR-15-FG-007847-01
Euro OTC	Naphazolinhydroc…	1506015	21859	60	20150727*
Euro OTC	Naphazolinhydroc…	2003020	25260	40	20200706*
Euro OTC	Naphazolinhydroc…	2008029	25304	40	20200908*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*-. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	161741	24496	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	22753	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1704005	23385	40
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1903006	24613	40

- 146 514 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 267 Spektren von 205 *Apo-Ident*-Kunden aus 117 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid*.

- 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
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	11081107	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1206037	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1216203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12176203	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375203	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	12375211	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1307020-02	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	140703402	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1506015-2	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15071404	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223301	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15223303	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05/171025NHC	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	160704101	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	16174101	5
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1704005-02	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	1704005-03	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	17C02-805	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-341579	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18119302	7
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18119311	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-350950	2
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-352462	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-354882	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	19000544002	6
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	19000544006	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	20002392001	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	2275310	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	732570001	1
Caelo	Naphazolinhydrochlorid	9285103	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Naphazolinhydrochlorid	18119302	1
Caesar & Loretz GmbH	Naphazolinhydrochlorid	18119302	1
Caesar & Loretz GmbH	Naphazolinhydrochlorid	19000544002	1
Caesar & Loretz/Engel	Naphazolinhydrochlorid	18119302	2
Caleo /Herba	Naphazolinhydrochlorid	9285103	1
Eurho/Phoenix	Naphazolinhydrochlorid	4413I-01885	1
EuRho/Phönix	Naphazolinhydrochlorid	1704005-03	1
EuRho	Naphazolinhydrochlorid	1114I-001885	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1103031-02	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	113031-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1206037-02	4
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1307020-03	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	14070034-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-01	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-02	4
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1407034-03	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-01	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	150601502	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1506015-02	8
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	7
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1704005-02	3
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1704005-03	2
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	19030006-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	190300601	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	1903006-01	5
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	2008029-01	1
Euro OTC	Naphazolinhydrochlorid	616620001	1
Euro/Sanacorp	Naphazolinhydrochlorid	1704005-03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11/05-N02	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11I05-N02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11J13-N08	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	11K25-N03	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	12K29-N01	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	12K29-N01o256/310	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	1303-B03	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13103-803-305291	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13A07-N06	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11N07	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-N07	5
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13C11-NO7	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-295105	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13I03-B03-305291	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13k27-n04	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13K27-N04	12
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	13l03-B03-295105	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-322527	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05B05326850	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-326850	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-330834	3
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17c02-b05	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-332933	5
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335113	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17c02-b05-335313	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335313	5
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-341579	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-343566	4
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-346657	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	17C02-BO5-346657	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	1802201903	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-350950	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09B08352462	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-35462	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18d09-b08-354882	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-354882	5
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18D09-B08-52462	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	18DO9-BO8-352462	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	19D03B02362717	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	19D03-B02-362717	5
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	20E29B01196687	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	20E29-B01-196687	11
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	20E801196687	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4309I-01885	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	4509E-01885	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	60494000113K27-N04	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	672530001	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	7001260012	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	700126-0012	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	706230001	2
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	708360002	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	9A09-N28	1
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	B01-1966807	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naphazolinhydrochlorid	NPZ3020007	1
Fargon/ Phönix	Naphazolinhydrochlorid	20E29-B01-196687	1
Fargon/Apo.am Park	Naphazolinhydrochlorid	539580002	1
Fargon/Noweda	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-346657	1
Fargon	Naphazolinhydrochlorid	13/03-B03-295105	1
Fragon GmbH/ Noweda	Naphazolinhydrochlorid	15J05-B05-326850	1
Gatt-Koller	Naphazolinhydrochlorid	1803834	1
Gehe/EuRo	Naphazolinhydrochlorid	1607041-01	1
Gehe	Naphazolinhydrochlorid	17C02-B05-335313	1
Gehe	Naphazolinhydrochlorid	19D03-B02-362717	2
LOBA / Gehe	Naphazolinhydrochlorid	1903006-01	1
Nachprüfung	Naphazolinhydrochlorid	3318E-1885	1
Noweda	Naphazolinhydrochlorid	1704005-02	1
Noweda	Naphazolinhydrochlorid	1903006-01	1
Noweda	Naphazolinhydrochlorid	2003020-01	1
Noweda-Fragon	Naphazolinhydrochlorid	1303B03305291	1
Phonix	Naphazolinhydrochlorid	1704005-02	1
Phönix	Naphazolinhydrochlorid	1704005-02	1
Phönix	Naphazolinhydrochlorid	586550002	1

- 182 461 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 504 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	160	0	146 514
Typ C	0	267	0	182 461

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 97,7528 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20899	21859	15,87	159,49
21397	21859	4,35	166,69
21398	21859	4,34	161,58
21623	21623	0,00	163,34
21859	21859	0,00	165,04
24498	24498	0,00	156,45
25260	25260	0,00	134,43
25304	25304	0,00	132,07

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naphazolinnitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20501-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naphazolinnitrat; Naphazolini nitras; Naphazolinum nitricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Naphazolinnitrat	6	3	23

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thalidomid	92,15	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1512033	22302	60	20160126*
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1810016	24341	40	20181112*
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1910029	24940	40	20191125*
Euro OTC	Naphazolinnitrat	2004011	25265	40	20200730*
Fagron	Naphazolinnitrat	12L10-N03	20846	40	20121217
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40-287904	21808	60	20131129

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Naphazolinnitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1512033-01	23275	40
Fagron	Naphazolinnitrat	16A14-B03-327343	23164	40
Fagron	Naphazolinnitrat	20D14-F02-370516	25490	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 29 Spektren von 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 23 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat*.

- 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
Alliance	Naphazolinnitrat	1810016-02	1
apomix	Naphazolinnitrat	2004011-01	1
Audor Pharma	Naphazolinnitrat	12I21-N05	1
Caelo	Naphazolinnitrat	18K30-B02-357305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1810016-01	1
Euro OTC	Naphazolinnitrat	191002901	1
Euro OTC	Naphazolinnitrat	1910029-01	1
Euro OTC	Naphazolinnitrat	200401101	1
Euro OTC	Naphazolinnitrat	2004011-01	3
Fagron	Naphazolinnitrat	11I05-N03	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12/21-N05	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08B40-294166	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12J08-B40-294166	1
Fagron	Naphazolinnitrat	12j08-b40-303401	1
Fagron	Naphazolinnitrat	140214N	1
Fagron	Naphazolinnitrat	16A14-B03-322534	1
Fagron	Naphazolinnitrat	16A14-B03-327343	1
Fagron	Naphazolinnitrat	16A14-B03-333325	1
Fagron	Naphazolinnitrat	18K30-B02	1
Fagron	Naphazolinnitrat	18K30-B02-357305	2
Fagron	Naphazolinnitrat	20D14-F02-370516	2
Fagron	Naphazolinnitrat	21021304	1
Fagron	Naphazolinnitrat	2717M-07042	1
Fagron	Naphazolinnitrat	D14F02-370516	1

- 182 699 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 598 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naphazolinnitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	28	1	182 699

Die Substanz/Substanzgruppe *Naphazolinnitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,5517 % (> 86,2069 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20846	22302	9,60	239,66
21808	22302	6,73	243,66
22302	22302	0,00	248,26
24341	24341	0,00	226,94
24940	24940	0,00	244,54
25265	25265	0,00	240,26

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Naproxen**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22316-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Naproxen; Naproxenum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Naproxen	3	2	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thalidomid	112,76	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Naproxen	15F18-B03-309492	22316	45	AR-16-FG-008486-02
Fagron	Naproxen	15F18-B03-315691	22327	45	20150703
Fagron	Naproxen	16B04-B09-326261	23105	40	20160229

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 133 571 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Naproxen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Naproxen	17C10-B03-336472	23763	40
Fagron	Naproxen	21F15-B16-213613	25909	40
Fagron	Naproxen	21F15-B16-213613	25909SI	10

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 27 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Naproxen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Naproxen	13E31-B40-287536	2
Fagron	Naproxen	16B04-B09-321569	24
Fagron	Naproxen	17C10-B03-336472	1

- 182 701 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Naproxen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	130	0	133 571
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	27	0	182 701

Die Substanz/Substanzgruppe *Naproxen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22316	22316	0,00	159,12
22327	22316	1,83	159,58
23105	22316	5,62	161,85

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumacetat-Trihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20984-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumacetat-Trihydrat; Natrii acetas trihydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumacetat-Trihydrat	6	8	25

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumlactat-Pentahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Zinkacetat-Dihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	56,16	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Natriumacetat-Tr…	12316506	20984	40	1402111
Caelo	Natriumacetat-Tr…	13411404	21441	60	20140113
Caelo	Natriumacetat-Tr…	172003	23812	40	20171107*
Euro OTC	Natriumacetat-Tr…	1507020	21861	60	20150723*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumacetat-Tr…	1706008	23547	40	20170710*
Euro OTC	Natriumacetat-Tr…	2002041	25131	40	20200331*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriumacetat-Trihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	163007	22760	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	183152	24370	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	21003448002	25983	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	22000375	26009	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1608032	22802	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1901026	24595	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1906023	24811	40
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	2007023	25312	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	21003448002	25983SI	40
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	22000375	26009SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 274 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 68 Spektren von 46 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag 02.11.20 6,55EUR	Natriumacetat-Trihydrat	220110NT	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	10353017	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027202	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027217	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12027228	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	12316501	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13295606	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	13411418	2
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15118701	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	151452009	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145205	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	15145218	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300705	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300706	5
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300711	9
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	16300712	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	18006801	6
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	18173602	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	18315203	3
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	18315208	1
Caelo	Natriumacetat-Trihydrat	21000786002	1
Caesar & Lorenz GmbH	Natriumacetat-Trihydrat	16300706	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumacetat-Trihydrat	21000786002	1
Ebert & Jacobi	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	1
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145204	1
Ebert KKH 13.10.16	Natriumacetat-Trihydrat	15145209	1
Euro OTC	Natriumacetat-Trihydrat	1005020V-01	1
Phönix Gotha	Natriumacetat-Trihydrat	12316506	1
Sanacorp	Natriumacetat-Trihydrat	13295601	1

- 182 660 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 595 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumacetat-Trihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	400	0	146 274
Typ C	0	68	0	182 660

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumacetat-Trihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 91,1765 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20984	20984	0,00	92,30
21441	25131	8,90	94,93
21861	21861	0,00	82,30
23547	23547	0,00	87,14
23812	23812	0,00	88,61
25131	25131	0,00	98,90

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumascorbat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20520-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumascorbat; Natrii ascorbas; Natrii ascorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumascorbat	8	28	30

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumascorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	139,03	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Natriumascorbat	15429905	22899	40	20160118
Caelo	Natriumascorbat	182620	24386	40	20181112*
Caelo	Natriumascorbat	20001049	25554	40	20200731*
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21583	60	1411165

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumascorbat	1406018-01	21789	60	20140724
Euro OTC	Natriumascorbat	1507030	21853	60	20150811*
Euro OTC	Natriumascorbat	1506018	21865	60	20150706*
Euro OTC	Natriumascorbat	1510017	21946	60	20151102*
Euro OTC	Natriumascorbat	1601007	22304	60	20160120*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 221 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1330 Spektren von 33 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 28 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumascorbat	162857	22761	40
Caelo	Natriumascorbat	172235	23809	40
Caelo	Natriumascorbat	180326	24029	40
Caelo	Natriumascorbat	191393	24751	40
Caelo	Natriumascorbat	192304	24896	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1604001	22524	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1607044	22690	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1611015	22864	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1701054	23134	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1703012	23152	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	1705013	23430	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1705014	23432	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1803005	24069	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1807043	24149	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1811002	24337	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1902021	24460	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906005	24786	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906004	24807	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1908026	24930	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2003024	25164	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2007008	25320	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2007009	25321	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2007010	25322	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2007011	25340	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2104010	25670	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2105016	25710	50
Euro OTC	Natriumascorbat	2201001	25963	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2201002	25965	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906004	24935	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1902021	24943	40
Euro OTC	Natriumascorbat	1906005	24976	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2201001	25963SI	40
Euro OTC	Natriumascorbat	2201002	25965SI	40

- 145 344 Spektren aus insgesamt 2893 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 37 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 30 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 30 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumascorbat	14079404	1
Caelo	Natriumascorbat	15180505	1
Caelo	Natriumascorbat	15429917	1
Caelo	Natriumascorbat	1604001-01	1
Caelo	Natriumascorbat	1628505	1
Caelo	Natriumascorbat	16285710	1
Caelo	Natriumascorbat	17223504	1
Caelo	Natriumascorbat	17356201	1
Caelo	Natriumascorbat	27091302	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumascorbat	18262001	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumascorbat	18262009	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11081401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	11121301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumascorbat	12061407	1
Euro OTC	Natriumascorbat	1210026-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13031402	1
Euro OTC	Natriumascorbat	13051406	1
Euro OTC	Natriumascorbat	16091301	1
Euro OTC	Natriumascorbat	170105401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	1703012-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	200708-01	1
Euro OTC	Natriumascorbat	20091303	1
Euro OTC	Natriumascorbat	28081304	1
Euro OTC	Natriumascorbat	4021401	1
Euro OTC	Natriumascorbat	7011405	1
Euro OTC	Natriumascorbat	L1308005-01	1
Fagron	Natriumascorbat	12L27-N03	1
Fagron	Natriumascorbat	13C15-N01	1
Gatt-Koller	Natriumascorbat	1802317	3
Pharma Greven	Natriumascorbat	HPN1904025	6

- 182 691 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 591 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumascorbat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	133 221
Typ B	0	1330	0	145 344
Typ C	0	37	0	182 691

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumascorbat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,5489 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 83,7838 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21583	21583	0,00	240,00
21789	21865	4,19	242,49
21853	21853	0,00	242,95
21865	21865	0,00	244,70
21946	21946	0,00	243,13
22304	22304	0,00	245,24
22899	22304	4,41	243,13
24386	24386	0,00	241,53
25554	25554	0,00	239,49

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcalciumedetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10003685-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcalciumedetat; Natrii calcii edetas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcalciumedetat	4	1	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumedetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycerolmonostearat, emulgierend	70,83	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Natriumcalciumed…	1807024	24145	40	20180725*
Euro OTC	Natriumcalciumed…	1901028	24467	40	20190218*
Euro OTC	Natriumcalciumed…	1910014	24955	40	20191119*
Euro OTC	Natriumcalciumed…	2003032	25242	40	20200527*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Natriumcalciumedetat	1705029	23434	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcalciumedetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcalciumedetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24145	24145	0,00	182,08
24467	24467	0,00	129,87
24955	24955	0,00	195,08
25242	25242	0,00	176,42

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20662-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcitrat; Natrii citras; Natriumcitrat-Dihydrat

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcitrat	11	13	353

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Kaliumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Magnesiumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumdodecylsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sildenafilcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	75,60	–
⋮	⋮	⋮
Capsaicin	>50	137,77
Heparin-Natrium	>50	176,92
Chininhydrochlorid	>50	211,55
Saccharose	>50	226,64
Pyridoxal-5-phosphat	>50	318,82
Levocarnitin	>50	331,50
Oxybutyninhydrochlorid	>50	333,17
Alfatradiol	>50	421,48
Amifampridin	>50	455,22
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	483,65
Prednicarbat, mikronisiert	>50	559,35
Methoxsalen	>50	645,57
Triclosan	>50	646,50
Cyproteronacetat	>50	1030,22

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tetracain	>50	1098,66
Norethisteronacetat	>50	1218,88
Amitriptylinhydrochlorid	>50	2043,31
Valin	>50	2676,48

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcitrat	12045026	20918	40	20120307
Caelo	Natriumcitrat	13089335	21670	60	AR-15-FG-000405-01
Caelo	Natriumcitrat	14112517	21718	60	20140416
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041	21839	60	0000010492
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017	21997	60	20151130*
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016	22859	40	20161102*
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029	22996	40	20170126*
Euro OTC	Natriumcitrat	2007022	25324	40	20200820*
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	20662	40	20120516
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	21778	60	20140424
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	22843	40	20160711

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 133 161 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 520 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	162179	22618	40
Caelo	Natriumcitrat	173236	23789	40
Caelo	Natriumcitrat	182083	24218	40
Caelo	Natriumcitrat	190890	24533	40
Caelo	Natriumcitrat	20002150	25229	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1604030	22510	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040	22687	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006	23614	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035	24151	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1901035	24487	40
Euro OTC	Natriumcitrat	1909020	24862	40
Euro OTC	Natriumcitrat	2002040	25127	40
Euro OTC	Natriumcitrat	2101007	25550	40

- 146 154 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1752 Spektren von 773 *Apo-Ident*-Kunden aus 365 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 352 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Natriumcitrat	1607040-01	2
AHD	Natriumcitrat	1710006-01	2
AHD	Natriumcitrat	17323602	2
AHD	Natriumcitrat	1901035-01	1
Alliance Healthcare	Natriumcitrat	1211030-01	1
Anzag	Natriumcitrat	1512705	1
Anzag	Natriumcitrat	20A20-F03-369331	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ApoIdent/ Phoenix	Natriumcitrat	1710006-01	1
apo-ident	Natriumcitrat	1701029-01	1
Apo-ident	Natriumcitrat	3065202	1
Audor Pharma	Natriumcitrat	171000601	1
Aug. Hedinger	Natriumcitrat	8765456	1
Bombastus	Natriumcitrat	73155098	1
Caelo	Natriumcitrat		9
Caelo	Natriumcitrat	1042	1
Caelo	Natriumcitrat	1107011-01	1
Caelo	Natriumcitrat	11081514	1
Caelo	Natriumcitrat	11121303	1
Caelo	Natriumcitrat	11219012	6
Caelo	Natriumcitrat	1123588946	1
Caelo	Natriumcitrat	11304311	3
Caelo	Natriumcitrat	1151351	2
Caelo	Natriumcitrat	1161207	2
Caelo	Natriumcitrat	12045001	1
Caelo	Natriumcitrat	12045002	1
Caelo	Natriumcitrat	12045004	4
Caelo	Natriumcitrat	12045006	1
Caelo	Natriumcitrat	12045008	3
Caelo	Natriumcitrat	12045011	6
Caelo	Natriumcitrat	12045012	1
Caelo	Natriumcitrat	12045016	5
Caelo	Natriumcitrat	12045016-3451311172	1
Caelo	Natriumcitrat	12045019	4
Caelo	Natriumcitrat	12045024	5
Caelo	Natriumcitrat	12045026	7
Caelo	Natriumcitrat	1223test	1
Caelo	Natriumcitrat	1234	3
Caelo	Natriumcitrat	123456	2
Caelo	Natriumcitrat	1234567	1
Caelo	Natriumcitrat	123456789	1
Caelo	Natriumcitrat	1234test	1
Caelo	Natriumcitrat	1234Test	3
Caelo	Natriumcitrat	12358Test	1
Caelo	Natriumcitrat	123658	1
Caelo	Natriumcitrat	123e2	1
Caelo	Natriumcitrat	123test	6
Caelo	Natriumcitrat	123Test	13
Caelo	Natriumcitrat	123tst	1
Caelo	Natriumcitrat	1256825	1
Caelo	Natriumcitrat	125874566	1
Caelo	Natriumcitrat	128896	1
Caelo	Natriumcitrat	12897	1
Caelo	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
Caelo	Natriumcitrat	1308908	1
Caelo	Natriumcitrat	13089304	2
Caelo	Natriumcitrat	13089305	1
Caelo	Natriumcitrat	13089308	7
Caelo	Natriumcitrat	13089314	1
Caelo	Natriumcitrat	13089317	7
Caelo	Natriumcitrat	13089319	4
Caelo	Natriumcitrat	13089325	3
Caelo	Natriumcitrat	13089329	1
Caelo	Natriumcitrat	13089331	5
Caelo	Natriumcitrat	13089335	8
Caelo	Natriumcitrat	131103501	1
Caelo	Natriumcitrat	1319A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	1404033-01	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	140510/1	1
Caelo	Natriumcitrat	140731NC	1
Caelo	Natriumcitrat	14112502	25
Caelo	Natriumcitrat	14112517	12
Caelo	Natriumcitrat	14112518	1
Caelo	Natriumcitrat	14112520	1
Caelo	Natriumcitrat	1411502	1
Caelo	Natriumcitrat	1412014-01	1
Caelo	Natriumcitrat	14360407	1
Caelo	Natriumcitrat	14369402	2
Caelo	Natriumcitrat	14369406	9
Caelo	Natriumcitrat	14369407	49
Caelo	Natriumcitrat	14369411	3
Caelo	Natriumcitrat	14369413	20
Caelo	Natriumcitrat	14369414	1
Caelo	Natriumcitrat	14369415	1
Caelo	Natriumcitrat	14369416	1
Caelo	Natriumcitrat	14369423	21
Caelo	Natriumcitrat	14369424	4
Caelo	Natriumcitrat	1469413	1
Caelo	Natriumcitrat	14838	1
Caelo	Natriumcitrat	14A13-B02_300395	1
Caelo	Natriumcitrat	1506041-01	1
Caelo	Natriumcitrat	151101701	1
Caelo	Natriumcitrat	1511017-01	3
Caelo	Natriumcitrat	15212705	4
Caelo	Natriumcitrat	154662	1
Caelo	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	1
Caelo	Natriumcitrat	160704001	1
Caelo	Natriumcitrat	1607040-01	4
Caelo	Natriumcitrat	16095702	4
Caelo	Natriumcitrat	16095707	8
Caelo	Natriumcitrat	1610016-01	4
Caelo	Natriumcitrat	16217901	1
Caelo	Natriumcitrat	16217902	1
Caelo	Natriumcitrat	16217905	16
Caelo	Natriumcitrat	16217906	1
Caelo	Natriumcitrat	16217908	1
Caelo	Natriumcitrat	16217909	9
Caelo	Natriumcitrat	16217912	3
Caelo	Natriumcitrat	16217913	1
Caelo	Natriumcitrat	16217914	5
Caelo	Natriumcitrat	16217915	2
Caelo	Natriumcitrat	16F10-B01-326093	1
Caelo	Natriumcitrat	16F10-B01-327510	1
Caelo	Natriumcitrat	170102901	1
Caelo	Natriumcitrat	1701029-01	5
Caelo	Natriumcitrat	17081501	1
Caelo	Natriumcitrat	1710006-02	1
Caelo	Natriumcitrat	171006-02	1
Caelo	Natriumcitrat	171025NC/16217909	1
Caelo	Natriumcitrat	17323601	31
Caelo	Natriumcitrat	17323602	7
Caelo	Natriumcitrat	17323603	6
Caelo	Natriumcitrat	17323608	37
Caelo	Natriumcitrat	17323609	8
Caelo	Natriumcitrat	1732361	1
Caelo	Natriumcitrat	17323612	5
Caelo	Natriumcitrat	1732601	1
Caelo	Natriumcitrat	1732608	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	1792380	1
Caelo	Natriumcitrat	17H7-B04-345098	1
Caelo	Natriumcitrat	18028305	1
Caelo	Natriumcitrat	1807035-01	2
Caelo	Natriumcitrat	1807035-02	2
Caelo	Natriumcitrat	1807053-01	1
Caelo	Natriumcitrat	18208302	20
Caelo	Natriumcitrat	18208303	8
Caelo	Natriumcitrat	18208305	1
Caelo	Natriumcitrat	18208307	21
Caelo	Natriumcitrat	18208308	4
Caelo	Natriumcitrat	18208313	8
Caelo	Natriumcitrat	18208314	3
Caelo	Natriumcitrat	18208315	28
Caelo	Natriumcitrat	18G25-B07-352737	1
Caelo	Natriumcitrat	1901035-01	3
Caelo	Natriumcitrat	190890002	7
Caelo	Natriumcitrat	190890003	2
Caelo	Natriumcitrat	190890004	3
Caelo	Natriumcitrat	190890005	2
Caelo	Natriumcitrat	190890007	13
Caelo	Natriumcitrat	190890009	5
Caelo	Natriumcitrat	19089001	3
Caelo	Natriumcitrat	19089002	6
Caelo	Natriumcitrat	19089003	9
Caelo	Natriumcitrat	19089004	28
Caelo	Natriumcitrat	1909020-01	1
Caelo	Natriumcitrat	19121802	1
Caelo	Natriumcitrat	20002150001	1
Caelo	Natriumcitrat	20002150003	4
Caelo	Natriumcitrat	20004144004	1
Caelo	Natriumcitrat	20004144005	2
Caelo	Natriumcitrat	2016-01-28AVIGr	1
Caelo	Natriumcitrat	20170412	1
Caelo	Natriumcitrat	2019Q-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	21002580004	1
Caelo	Natriumcitrat	21121203	1
Caelo	Natriumcitrat	2116A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	220914PML01	1
Caelo	Natriumcitrat	2345678	1
Caelo	Natriumcitrat	2413A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	25383143	1
Caelo	Natriumcitrat	2543	1
Caelo	Natriumcitrat	2815A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	2818A-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	2908022-01	1
Caelo	Natriumcitrat	30081802	1
Caelo	Natriumcitrat	3040611	1
Caelo	Natriumcitrat	4111Q-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	459842	1
Caelo	Natriumcitrat	4680	1
Caelo	Natriumcitrat	49131-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	50815PMS01	1
Caelo	Natriumcitrat	516-01900	1
Caelo	Natriumcitrat	70214PJK01	1
Caelo	Natriumcitrat	8/AKD41	1
Caelo	Natriumcitrat	AM1007248703	1
Caelo	Natriumcitrat	K-280313-1	1
Caelo	Natriumcitrat	P-07081921/18208313	1
Caelo	Natriumcitrat	Test	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcitrat	Test123	1
Caelo	Natriumcitrat	test13	1
Caelo	Natriumcitrat	Testmessung	1
Caelo	Natriumcitrat	TestmessungnachRep	1
Caelo	Natriumcitrat	Validierungsmessung	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumcitrat	14369406	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumcitrat	18208302	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumcitrat	190890002	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Natriumcitrat	18208315	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Natriumcitrat	19089003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Natriumcitrat	18208302	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Natriumcitrat	18208315	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Natriumcitrat	190890009	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Natriumcitrat	18208307	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Natriumcitrat	190890009	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Natriumcitrat	1701029-01	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Natriumcitrat	18208315	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Natriumcitrat	19089004	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	13089334	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112517	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	14369406	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	1607040-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	17323608	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208302	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208305	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208307	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208308	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208315	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	190890002	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	190890003	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	190890004	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	190890007	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	190890009	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	19089002	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	19089003	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcitrat	19089004	5
Caesar & Loretz/Geilenk...	Natriumcitrat	190890007	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Natriumcitrat	14369407	1
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	12045026	1
Caesar&Loretz GmbH	Natriumcitrat	14112502	1
Caesar/Noweda	Natriumcitrat	12045008	1
Caeser und Loretz GmbH	Natriumcitrat	18208308	1
Caleo	Natriumcitrat	18208302	1
Calo, Hilden/ Phönix	Natriumcitrat	19089004	1
Cealo	Natriumcitrat	190890007	1
Defektur	Natriumcitrat	19121902	1
Delta Apotheke	Natriumcitrat	17323608	1
Eigenherstellung Defektur	Natriumcitrat	5082103	1
Eigenherstellung/ Defek...	Natriumcitrat	12102101	1
EuRho / Alliance	Natriumcitrat	1807035-02	1
EuRho / Noweda	Natriumcitrat	1807035-01	1
EuRho / Phoenix	Natriumcitrat	151101017-01	1
EuRho/ AHD	Natriumcitrat	1701029-01	1
EuRho/ Phönix	Natriumcitrat	3048768	1
EuRho/Gehe	Natriumcitrat	1901035-01	2
EuRho/Jenne	Natriumcitrat	1909020-01	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1107011-02	1
EuRho/Sanacorp	Natriumcitrat	1506041-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1070102901	1
EuRho	Natriumcitrat	1107011-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Natriumcitrat	1205026-02	1
EuRho	Natriumcitrat	1211030-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1311035-01	1
EuRho	Natriumcitrat	140403301	1
EuRho	Natriumcitrat	1404033-01	2
EuRho	Natriumcitrat	1412014-01	1
EuRho	Natriumcitrat	1607040-01	5
EuRho	Natriumcitrat	1901035-01	1
EuRho	Natriumcitrat	2007022-01	1
EuRho	Natriumcitrat	3032981	1
EuRho	Natriumcitrat	4611M-01900	1
Euro Gehe	Natriumcitrat	1909020-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat		7
Euro OTC	Natriumcitrat	100800903	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1073240	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1107011-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1205026-02	4
Euro OTC	Natriumcitrat	1211030-01	10
Euro OTC	Natriumcitrat	12345	2
Euro OTC	Natriumcitrat	1305001-01	11
Euro OTC	Natriumcitrat	1311025-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1311035-01	25
Euro OTC	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	1
Euro OTC	Natriumcitrat	140403301	5
Euro OTC	Natriumcitrat	1404033-01	12
Euro OTC	Natriumcitrat	1412014-01	18
Euro OTC	Natriumcitrat	1413M-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	14201401	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1506041-01	17
Euro OTC	Natriumcitrat	150922-1078	1
Euro OTC	Natriumcitrat	151101701	3
Euro OTC	Natriumcitrat	1511017-01	31
Euro OTC	Natriumcitrat	15111017-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1521017-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	15212705	1
Euro OTC	Natriumcitrat	156422	1
Euro OTC	Natriumcitrat	16070-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1607040-01	19
Euro OTC	Natriumcitrat	160740-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	161001601	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016-01	43
Euro OTC	Natriumcitrat	1610016601	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1645265	3
Euro OTC	Natriumcitrat	17010006-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	170102901	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-01	41
Euro OTC	Natriumcitrat	1701029-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	17061407	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-01	10
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-015607	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1710006-02	9
Euro OTC	Natriumcitrat	171006-02	1
Euro OTC	Natriumcitrat	180703501	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-01	28
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-01ciclo	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1807035-02	8
Euro OTC	Natriumcitrat	180735-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1819A-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	187035-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumcitrat	19009020-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1901035-01	44
Euro OTC	Natriumcitrat	19090120-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1909020	1
Euro OTC	Natriumcitrat	1909020-01	35
Euro OTC	Natriumcitrat	190902-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	190920	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2002040-01	15
Euro OTC	Natriumcitrat	2007022-01	16
Euro OTC	Natriumcitrat	20200810-6	1
Euro OTC	Natriumcitrat	210100701	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2101007-01	10
Euro OTC	Natriumcitrat	2114M1900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	22101305	1
Euro OTC	Natriumcitrat	23062015C	1
Euro OTC	Natriumcitrat	25425	2
Euro OTC	Natriumcitrat	2546426	1
Euro OTC	Natriumcitrat	2903001-01	1
Euro OTC	Natriumcitrat	30111301	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3032805	2
Euro OTC	Natriumcitrat	3032981	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3048768	3
Euro OTC	Natriumcitrat	30611044	4
Euro OTC	Natriumcitrat	3065202	2
Euro OTC	Natriumcitrat	3087522	2
Euro OTC	Natriumcitrat	3095222	1
Euro OTC	Natriumcitrat	3454	1
Euro OTC	Natriumcitrat	345678	1
Euro OTC	Natriumcitrat	358528	1
Euro OTC	Natriumcitrat	4716E-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	48(08598497)	1
Euro OTC	Natriumcitrat	5116E-01900	1
Euro OTC	Natriumcitrat	815757/6745	1
Euro OTC	Natriumcitrat	901035-011	1
euro//Noweda	Natriumcitrat	1701029-01	1
Euro/Phönix	Natriumcitrat	1305001-01	1
Euro/Phönix	Natriumcitrat	1610016-01	1
Euro	Natriumcitrat	1815M-01900	1
Europ Ots Pharma	Natriumcitrat	13089304	1
Fagron	Natriumcitrat	1017Q-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	1161207	3
Fagron	Natriumcitrat	1172108	1
Fagron	Natriumcitrat	1176767	3
Fagron	Natriumcitrat	1190802	1
Fagron	Natriumcitrat	1211142	2
Fagron	Natriumcitrat	1219546	2
Fagron	Natriumcitrat	1227297	3
Fagron	Natriumcitrat	1232850	2
Fagron	Natriumcitrat	12339502	1
Fagron	Natriumcitrat	1234468	1
Fagron	Natriumcitrat	1234567	1
Fagron	Natriumcitrat	123456test	1
Fagron	Natriumcitrat	1241068	1
Fagron	Natriumcitrat	1250221	1
Fagron	Natriumcitrat	1262240	3
Fagron	Natriumcitrat	12A05-N04	2
Fagron	Natriumcitrat	12E04-N05	1
Fagron	Natriumcitrat	12I10-N01	1
Fagron	Natriumcitrat	12J26-N02	3
Fagron	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumcitrat	13089331	1
Fagron	Natriumcitrat	13A07-N01	6
Fagron	Natriumcitrat	13A07-NO1	1
Fagron	Natriumcitrat	13B28-N02	6
Fagron	Natriumcitrat	13D09N01	1
Fagron	Natriumcitrat	13D09-N01	4
Fagron	Natriumcitrat	13I24-B13-287921	2
Fagron	Natriumcitrat	13l24-B13	1
Fagron	Natriumcitrat	14112502	2
Fagron	Natriumcitrat	14369402	2
Fagron	Natriumcitrat	14A13_b02_300395	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	8
Fagron	Natriumcitrat	14A13B02300395	1
Fagron	Natriumcitrat	14A13-B02-300395	4
Fagron	Natriumcitrat	1511017-01	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-309893	5
Fagron	Natriumcitrat	15-C27-B01-309893	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-312231	6
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-316106	2
Fagron	Natriumcitrat	15c27-b01-321097	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27B01-321097	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-321097	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-3211097	1
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-323451	3
Fagron	Natriumcitrat	15C27-B01-3234551	1
Fagron	Natriumcitrat	160614	1
Fagron	Natriumcitrat	16217912	2
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	2
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B01-327510	5
Fagron	Natriumcitrat	16F10-B1-327510	1
Fagron	Natriumcitrat	1710006-01	1
Fagron	Natriumcitrat	179915	2
Fagron	Natriumcitrat	179915-0001	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-331528	14
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	1
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-332871	26
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-335680	24
Fagron	Natriumcitrat	17A26-B04-335883	2
Fagron	Natriumcitrat	17H04-B04-345098	1
Fagron	Natriumcitrat	17H07	1
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04	2
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04_338530	28
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04-341746	5
Fagron	Natriumcitrat	17H07-B04-345098	2
Fagron	Natriumcitrat	1807035-01	1
Fagron	Natriumcitrat	18B14-B08	1
Fagron	Natriumcitrat	18B14-B08-348067	6
Fagron	Natriumcitrat	18C05-B03	2
Fagron	Natriumcitrat	18C05-B03350564	1
Fagron	Natriumcitrat	18C05-B03-350564	3
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07	2
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07-352737	4
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07-354623	2
Fagron	Natriumcitrat	18G25-B07-354812	4
Fagron	Natriumcitrat	18L13B023549449	1
Fagron	Natriumcitrat	18L13-B02-359449	9
Fagron	Natriumcitrat	18L13-B02-359451	3
Fagron	Natriumcitrat	18L13-BO2-359449	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumcitrat	19F19-B01	1
Fagron	Natriumcitrat	19F19-B01-363699	1
Fagron	Natriumcitrat	19F19-B01-363701	4
Fagron	Natriumcitrat	19I26-F01-365434	3
Fagron	Natriumcitrat	19I26F01365444	1
Fagron	Natriumcitrat	19I26FO1365444	1
Fagron	Natriumcitrat	19l26-F01-365434	1
Fagron	Natriumcitrat	20A20-F03	2
Fagron	Natriumcitrat	20A20-f03-368130	1
Fagron	Natriumcitrat	20A20-F03-368130	8
Fagron	Natriumcitrat	20A20-F03-369331	1
Fagron	Natriumcitrat	20A20-F03-369333	13
Fagron	Natriumcitrat	2412130l	1
Fagron	Natriumcitrat	20A2O-FO3-369331	1
Fagron	Natriumcitrat	2OAO-FO3-368130	1
Fagron	Natriumcitrat	31051202	1
Fagron	Natriumcitrat	3311E-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	712A-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	801-3636909	1
Fagron	Natriumcitrat	815Q-01900	1
Fagron	Natriumcitrat	F0336813000	1
Fagron	Natriumcitrat	Probe	1
Fargo/Phoenix	Natriumcitrat	1511017-01	1
Fargon GmbH & Co.KG	Natriumcitrat	16F10-B01-326088	1
Fargon/Alliance HC	Natriumcitrat	13/24-B13-287921	1
fargon	Natriumcitrat	100772-114-91	1
Fiebig	Natriumcitrat	12J26-NO2	1
Fiebig	Natriumcitrat	1607002-01	2
Fiebig	Natriumcitrat	1610016-01	1
Fiebig	Natriumcitrat	190890002	1
Fragon	Natriumcitrat	18L13-BO2-359449	1
Gatt-Koller	Natriumcitrat	1073/04121412	1
Gehe 26.05.2014	Natriumcitrat	13B28-N02	1
Gehe amax	Natriumcitrat	1610016-01	1
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1404033-01	2
Gehe/Euro	Natriumcitrat	1412014-01	6
Gehe	Natriumcitrat	12045026	1
Gehe	Natriumcitrat	1311035-01	1
Gehe	Natriumcitrat	14369413	2
GEHE	Natriumcitrat	1710006-02	1
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	6
GEHE	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	5
GEHE	Natriumcitrat	17H507-A04-347340	1
Gehe	Natriumcitrat	18B14-B08-348067	1
Gehe	Natriumcitrat	18G25-B07	1
gehe	Natriumcitrat	18G25-B07-354812	1
Gehe	Natriumcitrat	18L13-B02-359449	1
Gehe	Natriumcitrat	1901035-01	3
Gehe	Natriumcitrat	19089003	1
Gehe	Natriumcitrat	2007022-01	1
Gehe	Natriumcitrat	2101007-01	1
Hageda	Natriumcitrat	2002040-01	1
HiperScan	Natriumcitrat		1
Jungbunzlauer/Phoenix	Natriumcitrat	20A20-F03	1
Kehr	Natriumcitrat	17A26-B04-331525	1
L12	Natriumcitrat	16217905	1
L12	Natriumcitrat	17323608	1
Merck	Natriumcitrat		2
Merck	Natriumcitrat	37/17	1
Merck	Natriumcitrat	AM0602648542	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Merck	Natriumcitrat	AM1005848809	1
Merck	Natriumcitrat	AM1171048839	1
Merck	Natriumcitrat	AM1171148726	1
Merk	Natriumcitrat	AM0602648	1
Nachprüfung 31.12.2018	Natriumcitrat	14112517	2
Nachprüfung	Natriumcitrat	1205026-02	1
Noweda	Natriumcitrat	11127001	1
Noweda	Natriumcitrat	12045026	1
Noweda	Natriumcitrat	14A13-B02-294541	1
Noweda	Natriumcitrat	1511017-01	1
Noweda	Natriumcitrat	16095707	1
Noweda	Natriumcitrat	1701029-01	1
Noweda	Natriumcitrat	1710006-01	1
Noweda	Natriumcitrat	17H07-B04	1
Noweda	Natriumcitrat	17H07-B04-341746	1
Noweda	Natriumcitrat	17H07-B04-345098	1
Noweda	Natriumcitrat	18208315	2
Noweda	Natriumcitrat	1901035-01	1
Noweda	Natriumcitrat	1909020-01	1
Noweda	Natriumcitrat	3032981	1
Nowedan 15.11.2019	Natriumcitrat	1909020-01	1
Phoenix 30.05.2016	Natriumcitrat	14369423	1
Phoenix/Noweda	Natriumcitrat	1506041-01	2
Phoenix	Natriumcitrat	1506041-01	1
Phoenix	Natriumcitrat	1511017-01	2
Phoenix	Natriumcitrat	1710006-02	1
Phoenix	Natriumcitrat	1901035-01	2
Phoenix	Natriumcitrat	191291911	1
Phoenix	Natriumcitrat	20a20-f03-368130	1
Phoenix	Natriumcitrat	3422	1
Phönix	Natriumcitrat	12045019	1
Phönix	Natriumcitrat	12045024	1
Phönix	Natriumcitrat	1205026-02	1
Phönix	Natriumcitrat	1807035-01	2
Phönix	Natriumcitrat	1807035-02	1
Retest	Natriumcitrat	1610016-01	1
Röntgen	Natriumcitrat	17323601	1
Sanacoro W.E:15.05.14 ...	Natriumcitrat	14112502	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089308	1
Sanacorp	Natriumcitrat	13089331	1
Sanacorp	Natriumcitrat	1311035-01	1
Sanacorp	Natriumcitrat	1436407	1
Sanacorp	Natriumcitrat	17A26-B04-332866	1
Sanacorp	Natriumcitrat	190890007	1
Sanacorp	Natriumcitrat	EuRho	1
Test	Natriumcitrat		1
Test	Natriumcitrat	1234	1
Test	Natriumcitrat	12345	1
Test	Natriumcitrat	123456	1
Unisan	Natriumcitrat	1701029-01	1
Unisan	Natriumcitrat	S/WReferenzUmstell	1
VDL;16.05.15;3,83EUR	Natriumcitrat	14369406	1
wepa	Natriumcitrat	1909020-01	1

- 180 976 Spektren von 1177 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 276 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit die-

sem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	540	0	133 161
Typ B	0	520	0	146 154
Typ C	0	1700	52	180 976

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8462 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,0320 % (> 96,8607 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20662	21839	6,86	137,37
20918	21670	8,70	137,59
21670	21670	0,00	136,07
21718	21670	4,07	135,29
21778	21670	5,49	137,03
21839	21839	0,00	138,66
21997	21997	0,00	139,53
22843	21997	9,12	142,60
22859	22859	0,00	147,44
22996	22996	0,00	139,83
25324	25324	0,00	141,68

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcromoglicat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20775-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcromoglicat; Cromoglicinsäure Dinatriumsalz; Natrii cromoglicas; Natrii cromoglicinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcromoglicat	10	8	12

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	97,05	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Natriumcromoglicat	11114501	20776	80	20110518
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	21375	20	1505352
Caelo	Natriumcromoglicat	13232802	21376	110	20130905
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	21990	60	20150625
Caelo	Natriumcromoglicat	20003498	25641	40	20201120*
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	21981	60	20140505

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1510018	22231	60	20151109*
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1703027	23383	40	20170405*
Euro OTC	Natriumcromoglicat	2012005	25570	40	20210115*
Fagron	Natriumcromoglicat	12C09-N02	20775	79	1401553
Fagron	Natriumcromoglicat	13G24-N04	21260	40	20130515

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 629 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 072 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 530 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumcromoglicat	173081	23855	30
Caelo	Natriumcromoglicat	182657	24382	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1112003-01	20778	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1711024	23871	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1811016	24424	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	2004037	25268	40
Euro OTC	Natriumcromoglicat	2007031	25454	40
Fagron	Natriumcromoglicat	15C23-B01-307751	22972	40
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	21990SI†	60
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	21981SI†	60
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1510018	22231SI†	60
Fagron	Natriumcromoglicat	15C23-B01-307751	22972SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 144 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat*.

- 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	Natriumcromoglicat	15414502	1
Caelo	Natriumcromoglicat	12301102	1
Caelo	Natriumcromoglicat	15224404	1
Caelo	Natriumcromoglicat	16270705	3
Caelo	Natriumcromoglicat	17308104	1
Caelo	Natriumcromoglicat	18265706	5
Caelo	Natriumcromoglicat	18265707	1
Caelo	Natriumcromoglicat	20003499001	1
Caelo	Natriumcromoglicat	5113A-02831	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumcromoglicat	18265704	2
E Plus	Natriumcromoglicat	15414502	1
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1403017-01	1
Euro OTC	Natriumcromoglicat	170302701	1
Euro OTC	Natriumcromoglicat	1850002692	1
Fagron	Natriumcromoglicat	13E22-N11	1
Fagron	Natriumcromoglicat	13G24-N04	1
Sanacorp	Natriumcromoglicat	20003499001	1

- 182 704 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 606 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcromoglicat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	628	1	133 072
Typ B	0	530	0	146 144
Typ C	0	24	0	182 704

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcromoglicat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	99,8410 % (> 99,3641 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8679 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 75,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20775	20775	0,00	232,15
20776	22231	41,59	233,66
21260	22231	14,95	226,31
21375	21375	0,00	306,37
21376	21375	23,22	257,73
21981	22231	26,32	198,21
21990	22231	22,98	215,20
22231	22231	0,00	215,69
23383	23383	0,00	213,10
25570	25570	0,00	226,05
25641	25641	0,00	227,61

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumcyclamat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20917-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumcyclamat; Natrii cyclamas; Natrii cyclamicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumcyclamat	3	2	31

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumdodecylsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	114,09	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Natriumcyclamat	12256803	20917	40	1401418
Caelo	Natriumcyclamat	12105622	21380	40	20120423
Caelo	Natriumcyclamat	182167	24379	40	20181023*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 581 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	16119302	23259	40
Caelo	Natriumcyclamat	170411	23853	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 143 Spektren von 121 *Apo-Ident*-Kunden aus 32 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 31 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumcyclamat	10380915	2
Caelo	Natriumcyclamat	11204205	1
Caelo	Natriumcyclamat	14149602	1
Caelo	Natriumcyclamat	15201601	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201606	2
Caelo	Natriumcyclamat	15201608	4
Caelo	Natriumcyclamat	15201614	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119302	4
Caelo	Natriumcyclamat	16119302/2280217	1
Caelo	Natriumcyclamat	16119308	7
Caelo	Natriumcyclamat	16119310	1
Caelo	Natriumcyclamat	17041102	8
Caelo	Natriumcyclamat	17362202	7
Caelo	Natriumcyclamat	17362203	1
Caelo	Natriumcyclamat	17362207	7
Caelo	Natriumcyclamat	17362208	8
Caelo	Natriumcyclamat	179617362207	1
Caelo	Natriumcyclamat	17961821675	1
Caelo	Natriumcyclamat	18053101	1
Caelo	Natriumcyclamat	182167002	5
Caelo	Natriumcyclamat	182167004	4
Caelo	Natriumcyclamat	182167005	4
Caelo	Natriumcyclamat	18216702	9
Caelo	Natriumcyclamat	18216704	7
Caelo	Natriumcyclamat	18216707	17
Caelo	Natriumcyclamat	200004287003	1
Caelo	Natriumcyclamat	20004285001	4
Caelo	Natriumcyclamat	20004287003	2
Caelo	Natriumcyclamat	20004287007	1
Caelo	Natriumcyclamat	3092002	1
Caeol/ Noweda	Natriumcyclamat	16119302	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumcyclamat	18216704	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Natriumcyclamat	182167005	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Natriumcyclamat	20004285001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Natriumcyclamat	20004287007	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	12105622	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	17362208	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	182167002	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	182167004	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	182167005	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	18216702	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	18216707	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	20004285001	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumcyclamat	20004287003	1
Caesar&Loretz GmbH/ San...	Natriumcyclamat	16119308	1
Euro OTC	Natriumcyclamat	16119302	1
Phoenix	Natriumcyclamat	787/03100611	1
Phönix	Natriumcyclamat	182167002	1

- 182 585 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 590 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumcyclamat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	120	0	133 581
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	141	2	182 585

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumcyclamat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,6014 % (> 96,5035 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20917	20917	0,00	179,56
21380	20917	17,39	177,07
24379	24379	0,00	181,93

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumedetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20937-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumedetat; Dinatrii edetas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumedetat	6	11	181

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumcalciumedetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumdodecylsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	130,49	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Natriumedetat	13142009	21362	40	20130524
Caelo	Natriumedetat	161364	22465	60	20160504*
Euro OTC	Natriumedetat	1609023	22915	40	20170106*
Euro OTC	Natriumedetat	1812016	24414	40	20190116*
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	20937	40	1402193
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	22926	40	20160713

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumedetat	172618	23663	40
Caelo	Natriumedetat	20001878	25209	40
Caelo	Natriumedetat	21001224	25803	40
Euro OTC	Natriumedetat	1609023-01	22950	40
Euro OTC	Natriumedetat	1704011	23390	40
Euro OTC	Natriumedetat	1806007	24157	40
Euro OTC	Natriumedetat	1807025	24159	40
Euro OTC	Natriumedetat	1901032	24472	40
Euro OTC	Natriumedetat	1909030	24958	40
Euro OTC	Natriumedetat	2004003	25168	40
Euro OTC	Natriumedetat	2008009	25314	40
Caelo	Natriumedetat	172618	23818	40

- 146 194 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 776 Spektren von 442 *Apo-Ident*-Kunden aus 193 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 181 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Natriumedetat	13142009	1
Alliance Healthcare	Natriumedetat	12181714	1
Alliance Healthcare	Natriumedetat	13E15-N05	2
Anzag	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Anzag	Natriumedetat	18H03-B04-358927	1
apoident	Natriumedetat	1807044-01	1
apomix	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Bombastus	Natriumedetat		1
Bombastus	Natriumedetat	16136404	1
Caelo	Natriumedetat		1
Caelo	Natriumedetat	10887102	1
Caelo	Natriumedetat	11074608	2
Caelo	Natriumedetat	11074703	1
Caelo	Natriumedetat	12181702	1
Caelo	Natriumedetat	12181703	3
Caelo	Natriumedetat	12181704	1
Caelo	Natriumedetat	12181706	2
Caelo	Natriumedetat	12181711	12
Caelo	Natriumedetat	12181714	4
Caelo	Natriumedetat	12254507	2
Caelo	Natriumedetat	12345	1
Caelo	Natriumedetat	12E16-N04	1
Caelo	Natriumedetat	13/23-N03-3472312131	1
Caelo	Natriumedetat	13142002	4
Caelo	Natriumedetat	13142004	4
Caelo	Natriumedetat	13142008	6
Caelo	Natriumedetat	13142009	11
Caelo	Natriumedetat	13142010	2
Caelo	Natriumedetat	13142014	1
Caelo	Natriumedetat	13142015	5
Caelo	Natriumedetat	13142018	2
Caelo	Natriumedetat	13395002	3
Caelo	Natriumedetat	13395007	4
Caelo	Natriumedetat	13E15-N05	4
Caelo	Natriumedetat	13E15-NO5	1
Caelo	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
Caelo	Natriumedetat	14031801	1
Caelo	Natriumedetat	1427006	1
Caelo	Natriumedetat	14270505	2
Caelo	Natriumedetat	14270506	4
Caelo	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Caelo	Natriumedetat	15035603	3
Caelo	Natriumedetat	15035604	4
Caelo	Natriumedetat	15116602	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumedetat	15116603	15
Caelo	Natriumedetat	1517E-01925	1
Caelo	Natriumedetat	15427703	14
Caelo	Natriumedetat	15427704	5
Caelo	Natriumedetat	15427705	4
Caelo	Natriumedetat	15427710	10
Caelo	Natriumedetat	15427712	1
Caelo	Natriumedetat	15427714	25
Caelo	Natriumedetat	15427717	11
Caelo	Natriumedetat	1547717	1
Caelo	Natriumedetat	16110103/1	1
Caelo	Natriumedetat	16136403	3
Caelo	Natriumedetat	16136404	5
Caelo	Natriumedetat	16337302	8
Caelo	Natriumedetat	16337305	3
Caelo	Natriumedetat	16337312	23
Caelo	Natriumedetat	16337313	2
Caelo	Natriumedetat	16337316	13
Caelo	Natriumedetat	166337312	1
Caelo	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Caelo	Natriumedetat	17336102	21
Caelo	Natriumedetat	17336107	5
Caelo	Natriumedetat	17336115	22
Caelo	Natriumedetat	17d25-b08-339881	1
Caelo	Natriumedetat	17D25-B08-341590	2
Caelo	Natriumedetat	17D25-B08-343253	2
Caelo	Natriumedetat	18007102	12
Caelo	Natriumedetat	18007104	3
Caelo	Natriumedetat	18007110	20
Caelo	Natriumedetat	18007112	3
Caelo	Natriumedetat	18007113	1
Caelo	Natriumedetat	18H03-B03-353918	1
Caelo	Natriumedetat	18H03-B04	1
Caelo	Natriumedetat	18H03-B04-352162	2
Caelo	Natriumedetat	18H03B04356574	1
Caelo	Natriumedetat	18H03-B04-357771	3
Caelo	Natriumedetat	191896007	13
Caelo	Natriumedetat	19189603	6
Caelo	Natriumedetat	20004094001	2
Caelo	Natriumedetat	20004094004	7
Caelo	Natriumedetat	20004094006	1
Caelo	Natriumedetat	20004094011	1
Caelo	Natriumedetat	21001224003	5
Caelo	Natriumedetat	21001224005	2
Caelo	Natriumedetat	21001224013	2
Caelo	Natriumedetat	2100128002	1
Caelo	Natriumedetat	2101414	1
Caelo	Natriumedetat	220304NE	1
Caelo	Natriumedetat	2913M1925	1
Caelo	Natriumedetat	3211I-01925	1
Caelo	Natriumedetat	3913A-01925	1
Caelo	Natriumedetat	601EC350	1
Caelo	Natriumedetat	601EF200	1
Caelo	Natriumedetat	601EH014	1
Caelo	Natriumedetat	92159379	1
Caelo	Natriumedetat	P-14011921/17336102	1
Caelo	Natriumedetat	P-16061621/15427703	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumedetat	13142004	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Natriumedetat	12181711	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Natriumedetat	17336115	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Natriumedetat	191896007	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	13142008	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	14270505	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	15427705	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	16337312	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	17336115	5
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	1736115	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	18007102	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	18007104	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	18007110	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	18007112	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	18007113	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	191896007	7
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	19189603	3
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	20004094001	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	20004094004	5
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	20004094006	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	21001224003	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumedetat	21001224005	1
Carl Roth	Natriumedetat	159280302	1
Celo/Noweda	Natriumedetat	18007102	1
Cranach-Apotheke	Natriumedetat	11a31-no6	1
Delta Apotheke	Natriumedetat	18007102	2
Euro OTC	Natriumedetat	13142018	2
Euro OTC	Natriumedetat	15427703	1
Euro OTC	Natriumedetat	16337312	1
Euro OTC	Natriumedetat	18007110	2
Euro OTC	Natriumedetat	190903001	1
Euro OTC	Natriumedetat	1909030-01	1
Euro OTC	Natriumedetat	2004003-01	1
Fagron	Natriumedetat	11A31-N06	1
Fagron	Natriumedetat	11A31-N06Retest	1
Fagron	Natriumedetat	12E12-N04	1
Fagron	Natriumedetat	12E16-N04	2
Fagron	Natriumedetat	12g25-n12	1
Fagron	Natriumedetat	12G25-N12	3
Fagron	Natriumedetat	13/23-N03	6
Fagron	Natriumedetat	13E15-B10-289034	1
Fagron	Natriumedetat	13E15-N05	10
Fagron	Natriumedetat	13G15-N03	4
Fagron	Natriumedetat	13I23-N03	10
Fagron	Natriumedetat	13I23-NO3	1
Fagron	Natriumedetat	13K19B02	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-289035	1
Fagron	Natriumedetat	13k19-b02-290051	2
Fagron	Natriumedetat	13K19B02290051	1
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290051	11
Fagron	Natriumedetat	13K19-B02-290052	3
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05	5
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05_307737	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-303420	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-30773	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-307737	7
Fagron	Natriumedetat	14G03B05309971	1
Fagron	Natriumedetat	14G03-B05-309971	1
Fagron	Natriumedetat	15D01-B05-315877	2
Fagron	Natriumedetat	15D01-B05-317369	2
Fagron	Natriumedetat	164599-0001	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-323074	2
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-324370	4
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325085	6
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-325891	2
Fagron	Natriumedetat	16f21-b02-327696	1
Fagron	Natriumedetat	16F21B02327696	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-327696	5
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-329900	1
Fagron	Natriumedetat	16f21-b02-330959	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-332039	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-333607	1
Fagron	Natriumedetat	16F21-B02-333610	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08	4
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-334827	4
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-334827	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-336718	4
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-338202	4
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-339881	4
Fagron	Natriumedetat	17D25B08343253	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-343253	4
Fagron	Natriumedetat	17D25-B08-343254	1
Fagron	Natriumedetat	17D25-Bo8-336718	1
Fagron	Natriumedetat	18H03	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04	2
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-352162	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-353034	8
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-353918	3
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-355280	7
Fagron	Natriumedetat	18h03-b04-356574	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-356574	4
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-357771	7
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-357774	7
Fagron	Natriumedetat	18h03b04358927	1
Fagron	Natriumedetat	18H03B04-358927	1
Fagron	Natriumedetat	18H03-B04-358927	5
Fagron	Natriumedetat	18H09-B04-355280	1
Fagron	Natriumedetat	18K14-B03	4
Fagron	Natriumedetat	18K14-B03-358930	11
Fagron	Natriumedetat	18K14-B03-358931	1
Fagron	Natriumedetat	18K14-B03-358934	2
Fagron	Natriumedetat	18K14-B03-361720	12
Fagron	Natriumedetat	20F23-F03-372618	4
Fagron	Natriumedetat	215I-01925	1
Fagron	Natriumedetat	218U-01925	1
Fagron	Natriumedetat	21I22-F04-380679	1
Fagron	Natriumedetat	361720	1
Fagron	Natriumedetat	5012Q-01925	1
Fagron	Natriumedetat	5218Q-01925	1
Fagron	Natriumedetat	5315A-01925	1
Fagron	Natriumedetat	601EB174	1
Fagron	Natriumedetat	601EB262	1
Fagron	Natriumedetat	601EC350	2
Fagron	Natriumedetat	601EE047	2
Fagron	Natriumedetat	601EF172	4
Fagron	Natriumedetat	601EF200	1
Fagron	Natriumedetat	601H1300	2
Fagron	Natriumedetat	601H9118	1
Fagron	Natriumedetat	601HA062	6
Fagron	Natriumedetat	813Q-01925	1
Fagron	Natriumedetat	914E-01925	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Natriumedetat	B03-3617200	1
Fagron	Natriumedetat	B03-3617201	1
Fagron	Natriumedetat	F03-3726108	2
Fargon/Noweda	Natriumedetat	18H03-B04-356574	2
Fargon	Natriumedetat	18H03-B04	1
Fargon	Natriumedetat	18H03-B04-353034	1
Fargron / Noweda	Natriumedetat	16f21-b0-330959	1
Fiebig	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Fiebig	Natriumedetat	18007110	1
Fragon/Noweda	Natriumedetat	18H03-B04-358927	1
Gehe	Natriumedetat	13142018	1
Gehe	Natriumedetat	13E15-N05	1
Gehe	Natriumedetat	15427710	1
Kehr/Fargon	Natriumedetat	17d25-b08-343253	1
kehr	Natriumedetat	17D25-B08-339881	1
Noweda/Gehe	Natriumedetat	14G03-B05-307737	1
Noweda	Natriumedetat	15427710	1
Noweda	Natriumedetat	16337312	1
Noweda	Natriumedetat	18K14-B03-361720	1
Noweda	Natriumedetat	601H1300	1
Noweda	Natriumedetat	B03-3617200	1
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
Phoenix Goettin	Natriumedetat	13G15-N03	1
Phoenix	Natriumedetat	15427704	1
Phoenix	Natriumedetat	16F21-B02-333607	1
Phoenix	Natriumedetat	18007110	1
Phoenix	Natriumedetat	3411	1
Phönix	Natriumedetat	11074702	1
Phönix	Natriumedetat	13142004	1
phönix	Natriumedetat	13142018	1
Phönix	Natriumedetat	13E15-B10	1
Phönix	Natriumedetat	13G15-N03	1
phönix	Natriumedetat	13K19-B02-290051	1
phönix	Natriumedetat	15427703	1
phönix	Natriumedetat	15427704	1
Phönix	Natriumedetat	164599-0001	1
Phönix	Natriumedetat	16F21-B02-327696	1
Phönix	Natriumedetat	18007110	1
Phönix	Natriumedetat	18H03-B04-353034	1
Phönix	Natriumedetat	18K14-B03-358930	2
Phönix	Natriumedetat	200471805	1
Phönix	Natriumedetat	601ef200	1
Röntgen	Natriumedetat	16337302	1
Röntgen	Natriumedetat	20004094001	1
Sanacorp	Natriumedetat	12G25-N12	2
Sanacorp	Natriumedetat	13E15-N05	1
Sanacorp	Natriumedetat	1505603	1
Sanacorp	Natriumedetat	164599-0001	1
sanacorp	Natriumedetat	16F21-B02-324370	1
Sanacorp	Natriumedetat	17336115	1
Sanacorp	Natriumedetat	6/AKD14	1
Vincenten/ Sanacorp	Natriumedetat	18K14-B03-3617200	1

- 181 952 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 431 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumedetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	480	0	146 194
Typ C	0	776	0	181 952

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumedetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 99,2268 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20937	20937	0,00	143,08
21362	22465	5,09	142,92
22465	22465	0,00	145,01
22915	22915	0,00	144,26
22926	22465	7,99	142,07
24414	24414	0,00	141,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumhyaluronat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21036-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumhyaluronat; Hyaluronsäure-Natrium-Salz; Natrii hyaluronas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumhyaluronat	3	4	18

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	55,70	–
⋮	⋮	⋮
Colistinsulfat	>50	31,30
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	36,14
Polymyxin-B-sulfat	>50	36,41
Reisstärke	>50	38,23
Calciumglycerophosphat	>50	39,79
Weizenstärke	>50	42,94
SyrSpend® SF Alka	>50	44,98
Amphotericin B	>50	51,70
Bacitracin	>50	52,38
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	54,70
Riboflavin	>50	58,35
SyrSpend® SF pH4	>50	60,44
Maisstärke	>50	62,65
Kartoffelstärke	>50	64,06
Cyanocobalamin	>50	65,06
Oxalsäure	>50	68,75
Tosylchloramid-Natrium	>50	76,16
Selenhefe	>50	82,19
Calciumpantothenat	>50	95,10
Gelatine, weiß	>50	96,91
Scopolaminhydrobromid	>50	115,62
Fructose	>50	118,02
Nystatin	>50	126,24
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	128,98
Triamcinolon, mikronisiert	>50	136,67
Estradiol-Hemihydrat	>50	156,66
Estriol	>50	177,87
Methylcobalamin	>50	184,10

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Kraeber & Co....	Natriumhyaluronat	3462	25495	40	20180723
Kraeber & Co....	Natriumhyaluronat	3829	25496	40	2104160
Kraeber & Co....	Natriumhyaluronat	3897	25497	40	20200408

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 581 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat*.

- 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
Audor Pharma	Natriumhyaluronat	AP30101404H	22262	60
Audor Pharma	Natriumhyaluronat	AP30101702H	23602	40
Caelo	Natriumhyaluronat	172347	23620	40
Euro OTC	Natriumhyaluronat	L1302028-01	21036	40
Euro OTC	Natriumhyaluronat	L1302028-01	21074	60

- 146 434 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 26 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat*.
- 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
Audor Pharma	Natriumhyaluronat	A0397074	1
Audor Pharma	Natriumhyaluronat	AP30101305H	2
Audor Pharma	Natriumhyaluronat	AP30101404H	2
Audor Pharma	Natriumhyaluronat	AP30101505H	1
Caelo	Natriumhyaluronat	1263303	1
Caelo	Natriumhyaluronat	14188702	1
Caelo	Natriumhyaluronat	14364706	2
Caelo	Natriumhyaluronat	15204901	1
Caelo	Natriumhyaluronat	15204903	3
Caelo	Natriumhyaluronat	15448803	1
Caelo	Natriumhyaluronat	16246703	1
Caelo	Natriumhyaluronat	17234701	1
Caelo	Natriumhyaluronat	17234702	1
Calo/AHD	Natriumhyaluronat	14364704	1
Euro OTC	Natriumhyaluronat	L1512025-01	2
Euro OTC	Natriumhyaluronat	L1710023-02	3
Fagron	Natriumhyaluronat	L1311012-01	1
Fisher Scientific	Natriumhyaluronat	A0387534	1

- 182 702 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 603 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumhyaluronat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 581
Typ B	0	99	141	146 434
Typ C	0	5	21	182 702

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumhyaluronat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	41,2500 % (> 40,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	19,2308 % (> 7,6923 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25495	25496	11,70	54,26
25496	25496	0,00	56,20
25497	25496	15,42	54,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriummethyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22602-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat; Methylis parahydroxybenzoas natricus; Natrium methylparahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	4	1	4

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Methyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Propyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Diclofenac-Natrium	141,79	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Natriummethyl-4-…	15358708	22602	40	AR-16-FG-015095-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358708	22603	40	20151127
Caelo	Natriummethyl-4-...	15358713	23093	40	20151127
Caelo	Natriummethyl-4-...	170519	23289	40	20170308*
Caelo	Natriummethyl-4-...	191439	24726	40	20190628*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	15358709	22776	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat*.
- 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	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	17051903	2
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	18060801	1
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	18060803	1
Caelo	Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	19143902	2

- 182 722 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	6	0	182 722

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriummethyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9000 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22602	22602	0,00	315,34
22603	22602	7,00	320,47
23093	22602	12,99	325,83
23289	23289	0,00	350,44
24726	24726	0,00	292,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumsalicylat, gepulvert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21037-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumsalicylat, gepulvert; Natrii salicylas plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumsalicylat, gepulvert	3	2	6

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Methylsalicylat	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Natriumalginat	Validierung mit Typ B-Spektren
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumdodecylsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Dithranol	134,72	18,37
⋮	⋮	⋮
Benzoesäure	>50	49,22
Dequaliniumchlorid	>50	49,61
Acetylsalicylsäure	>50	107,93
Eosin gelblich	>50	155,57
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	205,32
Levothyroxin-Natrium	>50	509,66
Tannin	>50	648,86

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumsalicylat…	12158307	21037	40	1403225
Caelo	Natriumsalicylat…	13140513	21689	60	20130531
Caelo	Natriumsalicylat…	163053	23052	40	20161118*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 561 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Natriumsalicylat, gepulvert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	16305301	22879	40
Caelo	Natriumsalicylat, gepulvert	20002958001	25428	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 7 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert*.
- 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	Natriumsalicylat, gepulvert	18061305	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Natriumsalicylat, gepulvert	20004439001	2
Fagron	Natriumsalicylat, gepulvert	102091210	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Natriumsalicylat, gepulvert	4853/11124512	1
Gehe	Natriumsalicylat, gepulvert	13G31-B03-287961	1
Phoenix	Natriumsalicylat, gepulvert	12158309	1

- 182 721 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 615 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumsalicylat, gepulvert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	133 561
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	7	0	182 721

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumsalicylat, gepulvert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9000 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21037	21037	0,00	190,48
21689	21037	5,61	190,39
23052	23052	0,00	179,65

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Natriumtetraborat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20179-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Natriumtetraborat; Borax

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Natriumtetraborat	9	9	27

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumperborat, wasserhaltiges	Validierung mit Typ C-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	48,38	–
Levothyroxin-Natrium	82,71	–
⋮	⋮	⋮
Magnesiumcitrat	>50	56,88
Riboflavinphosphat-Natrium	>50	112,16
Gentamicinsulfat	>50	130,88
Carbomer 35000 / 50000	>50	149,43
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	186,33
Zinkgluconat	>50	198,05
Neomycinsulfat	>50	373,37
Tobramycinsulfat	>50	444,34
Finasterid	>50	1590,81

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	21438	60	1412042
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22475	60	20160624*
Caelo	Natriumtetraborat	161372	22621	40	20160624*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1404025-01	21656	60	20140514
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024	21854	60	20150730*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1510032	22235	60	20151118*
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002	23892	40	20171128*
Euro OTC	Natriumtetraborat	2004009	25150	40	20200511*
Euro OTC	Natriumtetraborat	2008006	25350	40	20200904*
Euro OTC	Natriumtetraborat	2107002	25770	40	20210727*
Euro OTC	Natriumtetraborat	2107002	25770SI	40	20210727*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 540 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.
- 133 161 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 620 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Natriumtetraborat	21000651002	25985	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1603043	22508	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036	22713	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1701046	22990	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	1804014	24093	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	2111003	25895	50
Euro OTC	Natriumtetraborat	2202006	25944	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	2202007	25956	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	2202005	25968	40
Caelo	Natriumtetraborat	21000651002	25985SI	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	2008006	25350SI[†]	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	2111003	25895SI	50
Euro OTC	Natriumtetraborat	2202006	25944SI	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	2202007	25956SI	40
Euro OTC	Natriumtetraborat	2202005	25968SI	40

- 146 054 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 46 Spektren von 34 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat*.

- 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
Borax Francais	Natriumtetraborat	1402002-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	11369431	1
Caelo	Natriumtetraborat	1309032-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	13290118	1
Caelo	Natriumtetraborat	14310905	2
Caelo	Natriumtetraborat	150702401	1
Caelo	Natriumtetraborat	1607036-01	1
Caelo	Natriumtetraborat	16081801	1
Caelo	Natriumtetraborat	16137201	1
Caelo	Natriumtetraborat	16137205	1
Caelo	Natriumtetraborat	21051402	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumtetraborat	20000902001	1
EuRho	Natriumtetraborat	1607036-01	2
Euro OTC	Natriumtetraborat		1
Euro OTC	Natriumtetraborat	130203401	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1302034-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1309032-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumtetraborat	13111207	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1408006-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1503043-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1507024-01	3
Euro OTC	Natriumtetraborat	160304301	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1607036-01	2
Euro OTC	Natriumtetraborat	1701046-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	1711002-01	7
Euro OTC	Natriumtetraborat	1804014-01	3
Euro OTC	Natriumtetraborat	2004009-01	1
Euro OTC	Natriumtetraborat	2008006-01	1
Euro/Alliance Healthcare	Natriumtetraborat	171100201	1
Fagron	Natriumtetraborat	12H09-N03	1
Gatt-Koller / Phoenix	Natriumtetraborat	6187/01142114	1
Phoenix	Natriumtetraborat	1603043-01	1
Sanacorp	Natriumtetraborat	171100201	1

- 182 682 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 593 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Natriumtetraborat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	540	0	133 161
Typ B	0	620	0	146 054
Typ C	0	46	0	182 682

Die Substanz/Substanzgruppe *Natriumtetraborat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8889 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 86,9565 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21438	21438	0,00	131,17
21656	22475	8,16	132,72
21854	21854	0,00	115,65
22235	22235	0,00	117,41
22475	22475	0,00	128,38
22621	22621	0,00	125,76
23892	23892	0,00	104,16
25150	25150	0,00	130,79
25350	25350	0,00	104,55
25770	25770	0,00	130,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Neomycinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20544-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neomycinsulfat; Neomycini sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Neomycinsulfat	8	4	188

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Gentamicinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tobramycinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	55,14	–
⋮	⋮	⋮
Tobramycinsulfat	57,96	29,50
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	60,36
Riboflavinphosphat-Natrium	>50	90,24
Zinkgluconat	>50	91,20
Gentamicinsulfat	>50	115,29
Magnesiumcitrat	>50	121,76
Carbomer 35000 / 50000	>50	152,30
Natriumtetraborat	>50	409,72
Finasterid	>50	1449,21

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	21814	60	AR-15-FG-016581-01
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276	45	20130315
Caelo	Neomycinsulfat	161650	23856	30	20160629*
Caelo	Neomycinsulfat	20002248	25643	40	20200923*
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	21771	60	AR-15-FG-016582-01
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	22381	45	20160212*
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894	60	1604527
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961	60	20140418
Fagron	Neomycinsulfat	19G23-B03-364716	25185	40	20191007

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 133 261 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 445 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	22389	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005	23952	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	1903022	24642	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	2003021	25280	40
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	22276SI†	45
Caelo	Neomycinsulfat	20002248	25643SI†	40
Euro OTC	Neomycinsulfat	2003021	25280SI	40
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	21894SI†	60
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	21961SI†	60
Fagron	Neomycinsulfat	19G23-B03-364716	25185SI†	40

- 146 229 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 926 Spektren von 421 *Apo-Ident*-Kunden aus 201 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 188 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Neomycinsulfat	1303033-03	1
	Neomycinsulfat	13G09-N07	1
AHD/Euro	Neomycinsulfat	160104602	1
AHD/Euro	Neomycinsulfat	1802005	1
AHD	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
AHD	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	2
AHD	Neomycinsulfat	1802005-01	2
Alliance Health 13.01.204	Neomycinsulfat	1303033-01	2
Alliance Healthcare	Neomycinsulfat	1102043-03	1
Alliance	Neomycinsulfat	1802005-01	1
apo-ident.;4,45EUR; Sanac...	Neomycinsulfat	1601046-01	1
Ashland/Sanacorp	Neomycinsulfat	1303033-02	1
aurica/phoenix	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	10157505	5
Caelo	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	11C21-N10	1
Caelo	Neomycinsulfat	12175401	4
Caelo	Neomycinsulfat	12276405	1
Caelo	Neomycinsulfat	12276410	2
Caelo	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Caelo	Neomycinsulfat	130303303	3
Caelo	Neomycinsulfat	1303033-03	3

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	13062905	2
Caelo	Neomycinsulfat	13062908	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062921	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062922	1
Caelo	Neomycinsulfat	13062923	6
Caelo	Neomycinsulfat	13D10N05	1
Caelo	Neomycinsulfat	13G09-N07	1
Caelo	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	1
Caelo	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Caelo	Neomycinsulfat	1502004-03	2
Caelo	Neomycinsulfat	15237602	7
Caelo	Neomycinsulfat	15298902	2
Caelo	Neomycinsulfat	15J09-B04-314015	1
Caelo	Neomycinsulfat	15J27-B07-321372	1
Caelo	Neomycinsulfat	1601046	1
Caelo	Neomycinsulfat	1601046-01	3
Caelo	Neomycinsulfat	1601046-02	2
Caelo	Neomycinsulfat	16122601	3
Caelo	Neomycinsulfat	16122611	2
Caelo	Neomycinsulfat	16122612	7
Caelo	Neomycinsulfat	16122617	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122618	1
Caelo	Neomycinsulfat	16122623	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165004	4
Caelo	Neomycinsulfat	16165006	3
Caelo	Neomycinsulfat	16165008	2
Caelo	Neomycinsulfat	16165014	1
Caelo	Neomycinsulfat	161650145351	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165015	1
Caelo	Neomycinsulfat	16165016	14
Caelo	Neomycinsulfat	16165017	2
Caelo	Neomycinsulfat	16165018	7
Caelo	Neomycinsulfat	16B10-B50-328165	3
Caelo	Neomycinsulfat	17F12-B04-340237	2
Caelo	Neomycinsulfat	18018704	5
Caelo	Neomycinsulfat	180200501	1
Caelo	Neomycinsulfat	1802005-01	9
Caelo	Neomycinsulfat	18161303	13
Caelo	Neomycinsulfat	18161304	4
Caelo	Neomycinsulfat	18161305	4
Caelo	Neomycinsulfat	18161307	12
Caelo	Neomycinsulfat	18161309	1
Caelo	Neomycinsulfat	18161310	8
Caelo	Neomycinsulfat	18A25-B05-346135	1
Caelo	Neomycinsulfat	18A25-B05-346138	1
Caelo	Neomycinsulfat	18G28B05352957	1
Caelo	Neomycinsulfat	18G28B05354472	1
Caelo	Neomycinsulfat	191849001	3
Caelo	Neomycinsulfat	191849003	8
Caelo	Neomycinsulfat	19184903	10
Caelo	Neomycinsulfat	20000391004	4
Caelo	Neomycinsulfat	200003914004	1
Caelo	Neomycinsulfat	20004305001	5
Caelo	Neomycinsulfat	20004305005	1
Caelo	Neomycinsulfat	24111203	1
Caelo	Neomycinsulfat	3345	1
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD35	1
Caelo	Neomycinsulfat	5/AKD36	1
Caelo	Neomycinsulfat	563313062905	1
Caelo	Neomycinsulfat	8718	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neomycinsulfat	9051402	1
Caelo	Neomycinsulfat	9105316	1
Caelo	Neomycinsulfat	L34419	1
Caelo	Neomycinsulfat	N05780	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Neomycinsulfat	11/19-N14	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Neomycinsulfat	19184903	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Neomycinsulfat	19184903	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Neomycinsulfat	18161310	2
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	18018704	2
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	18161305	2
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	18161307	6
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	191849001	4
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	19184903	8
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	20000391004	1
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	20004305001	1
Caesar & Loretz GmbH	Neomycinsulfat	20004305005	1
Caesar&Loretz GmbH,18.0...	Neomycinsulfat	16122612	1
Caesar&loretz,AHC,05.09...	Neomycinsulfat	15237602	1
caesar&loretz,AHC,7.3.16	Neomycinsulfat	13062923	1
Caesar&loretz,Phoenix	Neomycinsulfat	12C13-N04	1
Caesar&Loretz/Noweda	Neomycinsulfat	15298904	1
Cealo/AHD	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	1
cealo	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Ebert & Jacobi	Neomycinsulfat	1601046-01	1
EuRho / Fiebig	Neomycinsulfat	2003021-02	1
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1102043-03	1
EuRho/Sanacorp	Neomycinsulfat	1502004-01	2
EuRho	Neomycinsulfat	1102043-02	1
EuRho	Neomycinsulfat	1601046-01	1
Eurho	Neomycinsulfat	1601046-02	1
EuRho	Neomycinsulfat	1802005-01	2
EuRho	Neomycinsulfat	2003021-01	2
EuRho	Neomycinsulfat	2003021-02	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-01	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-02	7
Euro OTC	Neomycinsulfat	1102043-03	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303001-03	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-01	10
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-02	15
Euro OTC	Neomycinsulfat	1303033-03	16
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-01	19
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-02	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	1502004-03	22
Euro OTC	Neomycinsulfat	151116N	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601042	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601045-01	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	160104601	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-01	37
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-02	39
Euro OTC	Neomycinsulfat	1601046-1	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	160146-02	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	16019046-01	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	18020005-01	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	180200501	2
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802005-01	116
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802-005-01	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	180205-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Neomycinsulfat	1802095	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	190302-01	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	1903022	3
Euro OTC	Neomycinsulfat	1903022-01	12
Euro OTC	Neomycinsulfat	191001209	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	2003021	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	200302101	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	2003021-01	23
Euro OTC	Neomycinsulfat	200302102	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	2003021-02	15
Euro OTC	Neomycinsulfat	3519A-01926	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	G73890	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	L34419	4
Euro OTC	Neomycinsulfat	N05780	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	w13203	1
Euro OTC	Neomycinsulfat	W13203	2
euro//Noweda	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Euro/Phönix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Euro/Phönix	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Euro/Sanacorp	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Euro/Sanacorp	Neomycinsulfat	1661046-02	2
Euro/Sanacorp	Neomycinsulfat	1802005-01	2
Euro/Sanacorp	Neomycinsulfat	2003021-01	1
euro	Neomycinsulfat	1502004-02	2
Euroo/Noweda	Neomycinsulfat	2003021-01	1
Eurp	Neomycinsulfat	2003021	1
Fagron	Neomycinsulfat	100810-112-91	1
Fagron	Neomycinsulfat	10121-N01	1
Fagron	Neomycinsulfat	11/19-N14	4
Fagron	Neomycinsulfat	116M-01926	1
Fagron	Neomycinsulfat	11C21-N10	3
Fagron	Neomycinsulfat	12C13-N04	4
Fagron	Neomycinsulfat	12H23-N04	6
Fagron	Neomycinsulfat	12I19-N14	1
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-N05	5
Fagron	Neomycinsulfat	13D10-NO5	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N06	1
Fagron	Neomycinsulfat	13G09N07	2
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N07	16
Fagron	Neomycinsulfat	13G09-N070129/340	1
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288069	3
Fagron	Neomycinsulfat	13K15-B33-288073	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02	2
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02	2
Fagron	Neomycinsulfat	14A31B02294696	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294696	5
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294697	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-296724	1
Fagron	Neomycinsulfat	14A31-B02-302519	4
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05	1
Fagron	Neomycinsulfat	14c27-B05-302516	1
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302516	2
Fagron	Neomycinsulfat	14C27-B05-302517	1
Fagron	Neomycinsulfat	15/27-B07-321372	1
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-01	2
Fagron	Neomycinsulfat	1502004-03	1
Fagron	Neomycinsulfat	15i09-B04-314015	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04	1
Fagron	Neomycinsulfat	15j09-b04-314015	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04314015	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314015	5
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	4
Fagron	Neomycinsulfat	15J27-B07	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J27-B07-321372	1
Fagron	Neomycinsulfat	15J09-B04-314017	1
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B01-327433	1
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10	2
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10-324346	2
Fagron	Neomycinsulfat	16A20-B10-327433	2
Fagron	Neomycinsulfat	16b10-b50	1
Fagron	Neomycinsulfat	16B10-B50	3
Fagron	Neomycinsulfat	16B10-B50-328165	10
Fagron	Neomycinsulfat	16B28-B05-352957	1
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08	1
Fagron	Neomycinsulfat	17B14-B08-334000	3
Fagron	Neomycinsulfat	17F12-804	1
Fagron	Neomycinsulfat	17F12-B04	1
Fagron	Neomycinsulfat	17f12-b04-340237	1
Fagron	Neomycinsulfat	17F12-B04-340237	1
Fagron	Neomycinsulfat	17G05-B04	1
Fagron	Neomycinsulfat	180200501	1
Fagron	Neomycinsulfat	1802005-01	5
Fagron	Neomycinsulfat	183360-0009	1
Fagron	Neomycinsulfat	18A25-B05-346136	1
Fagron	Neomycinsulfat	18A25-B05-346138	4
Fagron	Neomycinsulfat	18A25-B-05-346138	1
Fagron	Neomycinsulfat	18G28B05	1
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05	3
Fagron	Neomycinsulfat	18g28-b05-352953	1
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-352953	5
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-352957	3
Fagron	Neomycinsulfat	18G28-B05-354472	7
Fagron	Neomycinsulfat	19G23-B03	1
Fagron	Neomycinsulfat	19G23-B03-364716	3
Fagron	Neomycinsulfat	19G23-B03-364717	1
Fagron	Neomycinsulfat	19G23-B03-364720	3
Fagron	Neomycinsulfat	19G23-BO3-364720	1
Fagron	Neomycinsulfat	19i23-b04-195473	1
Fagron	Neomycinsulfat	20A29-F01	1
Fagron	Neomycinsulfat	20A29-F01-370834	2
Fagron	Neomycinsulfat	20A29-F01-370836	2
Fagron	Neomycinsulfat	20A29F01370841	1
Fagron	Neomycinsulfat	20A29-F01-370841	2
Fagron	Neomycinsulfat	20D08-B07-200574	1
Fagron	Neomycinsulfat	20do8-b07-200574	1
Fagron	Neomycinsulfat	20do8-b07-201750	1
Fagron	Neomycinsulfat	21D30-F06-378610	1
Fagron	Neomycinsulfat	21D30-F06-378614	1
Fagron	Neomycinsulfat	352954	1
Fagron	Neomycinsulfat	4312I-01926	1
Fagron	Neomycinsulfat	b03-364717	1
Fagron	Neomycinsulfat	F08469	1
Fagron	Neomycinsulfat	FO8469	1
Fagron	Neomycinsulfat	M71862	2
Fagron	Neomycinsulfat	NMZ11006K	1
Fagron	Neomycinsulfat	X51344	1
fargron	Neomycinsulfat	14A31-B02-294698	1
Fiebig	Neomycinsulfat	1502004-03	2
Fragon/Phoenix	Neomycinsulfat	15J09-B04_322943	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe 23.11.18	Neomycinsulfat	1802005-01	1
GEHE	Neomycinsulfat	1502001-03	1
Gehe	Neomycinsulfat	1601046-01	1
Gehe	Neomycinsulfat	1601046-02	1
GEHE	Neomycinsulfat	160104602	1
Gehe	Neomycinsulfat	1802005-01	1
GEHE	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Gehe	Neomycinsulfat	183360-0009	1
Gehe	Neomycinsulfat	194A-01926	1
Geibo/EuRho	Neomycinsulfat	180200501	1
Geibo/EuRho	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Hageda	Neomycinsulfat	1802005-01	1
HenryLamotte	Neomycinsulfat	1502004-01	1
Jenne	Neomycinsulfat	15237602	1
Kehr	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Land/Phönix	Neomycinsulfat	13062905	2
Nachprüfung	Neomycinsulfat	2082019-7	1
Noweda/Euro	Neomycinsulfat		1
Noweda	Neomycinsulfat	1102043-02	1
Noweda	Neomycinsulfat	15298902	1
Noweda	Neomycinsulfat	160104601	1
Noweda	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Noweda	Neomycinsulfat	16165016	1
Noweda	Neomycinsulfat	1802005-01	1
Pfizer USA / Phönix	Neomycinsulfat	1303033-02	1
Pfizer USA/ Phönix	Neomycinsulfat	DC3552	1
Pfizer/Euro OCT Pharma	Neomycinsulfat	1102043-02	2
Pfizer/Noweda	Neomycinsulfat	W13203	1
Ph/Euro	Neomycinsulfat	18020501	1
Pharmacia & Upjohn Comp…	Neomycinsulfat	16165017	1
Pharmacia & Upjohn Comp…	Neomycinsulfat	16122623	1
phnoix	Neomycinsulfat	130303301	1
phoenix 13.11.14	Neomycinsulfat	1303033-03	1
Phoenix	Neomycinsulfat	1601046-02	2
Phoenix	Neomycinsulfat	2003021-01	1
Phönix Euro 23.6.21	Neomycinsulfat	2003021-01	1
Phönix	Neomycinsulfat	13D10-N05	1
Phönix	Neomycinsulfat	1601046-02	1
Phönix	Neomycinsulfat	1802005-01	3
Sanacop/Pharma	Neomycinsulfat	15J27B07-321372	1
Sanacorp 05.07.2019 5,90EUR	Neomycinsulfat	18G28-B05-354472	1
Sanacorp/EuRho	Neomycinsulfat	1601046-01	1
Sanacorp	Neomycinsulfat	15298902	1
Sanacorp	Neomycinsulfat	16165016	1
Sichuan Long March Phar…	Neomycinsulfat	SC-NM-20180109	1
Sichuan Long March Phar…	Neomycinsulfat	SC-NM-20190123	3
Sichuan/Noweda	Neomycinsulfat	SC-NM-20200410	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Neomycinsulfat	19/12	1
Taoasis/Phoenix	Neomycinsulfat	1502004-01	1
VDL;24.6.14; 3,55EUR	Neomycinsulfat	1303033-02	2
VDL;9.12;3,55;	Neomycinsulfat	1303033-03	1

- 181 802 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 424 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neomycinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	414	31	146 229
Typ C	0	873	53	181 802

Die Substanz/Substanzgruppe *Neomycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	93,0337 % (> 92,3596 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	94,2765 % (> 93,9525 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21771	21771	0,00	113,68
21814	21814	0,00	120,93
21894	21894	0,00	93,14
21961	21814	19,66	119,08
22276	21814	3,43	120,54
22381	22381	0,00	130,26
23856	23856	0,00	77,87
25185	22381	8,29	139,36
25643	25643	0,00	111,66

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Neostigminbromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20717-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Neostigminbromid; Neostigmini bromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Neostigminbromid	5	3	12

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dequaliniumchlorid	112,53	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Neostigminbromid	10144105	20717	40	20100616
Caelo	Neostigminbromid	12172304	20990	40	1403163
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816	60	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	14256802	21816SI	60	AR-15-FG-014460-01
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919	60	20151002
Caelo	Neostigminbromid	15228101	21919SI	60	20151002
Caelo	Neostigminbromid	193083001	25390	40	20191213

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.
- 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	Neostigminbromid	171319	23369	40
Caelo	Neostigminbromid	17131901	23373	40
Caelo	Neostigminbromid	22000195	26012	40
Caelo	Neostigminbromid	171319	23369SI	40
Caelo	Neostigminbromid	17131901	23373SI	40
Caelo	Neostigminbromid	193083001	25390SI†	40
Caelo	Neostigminbromid	22000195	26012SI	40

- 146 394 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 41 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid*.
- 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.

†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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Neostigminbromid	12172301	1
Caelo	Neostigminbromid	12172304	1
Caelo	Neostigminbromid	13177201	1
Caelo	Neostigminbromid	13177203	2
Caelo	Neostigminbromid	13177206	6
Caelo	Neostigminbromid	131772303A	1
Caelo	Neostigminbromid	131772303B	1
Caelo	Neostigminbromid	14256802	3
Caelo	Neostigminbromid	15228101	3
Caelo	Neostigminbromid	15228103	2
Caelo	Neostigminbromid	17131901	4
Caelo	Neostigminbromid	17131903	4
Caelo	Neostigminbromid	18024902	2
Caelo	Neostigminbromid	193083001	2
Caelo	Neostigminbromid	20003839001	1
Caesar & Loretz GmbH	Neostigminbromid	18024902	2
Gehe	Neostigminbromid	12172301	1
Gehe	Neostigminbromid	12172307	1
Gehe	Neostigminbromid	13177201	1
Hetterich/Noewda	Neostigminbromid	17131901	1
Sanacorp	Neostigminbromid	18024902	1

- 182 687 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 605 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Neostigminbromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	280	0	146 394
Typ C	0	41	0	182 687

Die Substanz/Substanzgruppe *Neostigminbromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % ($>$ 99,9900 %)	100,0000 % ($>$ 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % ($>$ 99,9898 %)	100,0000 % ($>$ 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % ($>$ 99,8998 %)	100,0000 % ($>$ 85,3659 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20717	20990	7,14	152,94
20990	20990	0,00	154,81
21816	21816	0,00	189,99
21919	21816	27,65	176,26
25390	20990	37,67	164,99

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nichtionische emulgierende Alkohole**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20467-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nichtionische emulgierende Alkohole; Alcoholes emulsificantes nonionici; Rofetan® NS

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Nichtionische emulgierende Alkohole	8	3	23

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ…	23,00	–
Emulgade® 1000 NI	31,46	–
Glycerolmonostearat, emulgierend	47,56	–
Cetylstearylalkohol	50,21	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
apomix	Nichtionische em…	NS-8350010216	23274	40	20160718
apomix	Nichtionische em…	NS-8350010618	24695	40	20180925
apomix	Nichtionische em…	NS-8350010419	25391	40	20190527
Bombastus	Nichtionische em…	19001210	24644	40	20190221
Bombastus	Nichtionische em…	19001210	24664	40	20190221
Caelo	Nichtionische em…	13413001	21069	40	1405257
Caelo	Nichtionische em…	13413001	21524	40	20140116
Caelo	Nichtionische em…	182021	24282	40	20180725*
Caelo	Nichtionische em…	20002375001	25511	40	20200731
Caelo	Nichtionische em…	21001521	25695	50	20210518*

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 291 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

- 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	Nichtionische emulgierende A…	NS-8350010720	25864	50
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	162231	22745	40
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	171836	23576	40
apomix	Nichtionische emulgierende A…	NS-8350010720	25864SI	10

- 146 534 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 64 Spektren von 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 25 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole*.

- 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
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	18005087P-190119-2	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	18005087P-190315-2	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	19001210	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	267575	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	274059	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	278281	4
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	284009	2
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	292319	8
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	295568	6
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	2995568	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	304997	5
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	3066	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	306665	1
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	306666	8
Bombastus	Nichtionische emulgierende A…	311625	2
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	12254402	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	14241503	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	15287902	3
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	18202102	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	19045201	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	20002375001	4
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	20002375003	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	21091302	1
Caelo	Nichtionische emulgierende A…	311625	1
Caesar & Loretz GmbH	Nichtionische emulgierende A…	18202102	1
E Plus	Nichtionische emulgierende A…	17043701	1
L11	Nichtionische emulgierende A…	17043701	1
L31	Nichtionische emulgierende A…	16223104	1
Phönix	Nichtionische emulgierende A…	274059	1

- 182 664 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 597 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nichtionische emulgierende Alkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	133 291
Typ B	0	140	0	146 534
Typ C	0	64	0	182 664

Die Substanz/Substanzgruppe *Nichtionische emulgierende Alkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 90,6250 %)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21069	21069	0,00	45,29
21524	25695	10,71	37,51
23274	24282	13,45	45,82
24282	24282	0,00	53,42
24644	24282	11,83	46,92
24664	24282	11,78	51,31
24695	25695	7,20	44,43
25391	21069	17,84	31,46
25511	24282	27,17	59,01
25695	25695	0,00	53,86

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nicotinamid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20335-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinamid; Nicotinamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Nicotinamid	9	10	36

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Nicotin	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Nicotinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	102,65	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Nicotinamid	13097506	21364	40	20130416
Caelo	Nicotinamid	163048	23038	40	20161123*
Caelo	Nicotinamid	163048	23050	40	20161123*
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	21643	60	20131121
Euro OTC	Nicotinamid	1511010	22251	60	20151203*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Nicotinamid	1601045	22374	60	20160210*
Euro OTC	Nicotinamid	1610019	22874	40	20161202*
Euro OTC	Nicotinamid	1906027	24799	40	20190712*
Euro OTC	Nicotinamid	2009043	25407	40	20201012*
Euro OTC	Nicotinamid	2203037	26096	40	20220428*
Euro OTC	Nicotinamid	2203037	26096SI	20	20220428*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 221 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 480 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Nicotinamid	11001809	20647	40
Caelo	Nicotinamid	161136	22434	60
Caelo	Nicotinamid	173419	23785	40
Caelo	Nicotinamid	190842	24525	40
Caelo	Nicotinamid	21003053	25861	50
Euro OTC	Nicotinamid	1707001	23555	40
Euro OTC	Nicotinamid	1801039	23957	40
Euro OTC	Nicotinamid	1812019	24493	40
Euro OTC	Nicotinamid	2001008	25071	40
Euro OTC	Nicotinamid	2105019	25704	50
Caelo	Nicotinamid	161136	22625	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 194 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 104 Spektren von 59 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid*.

- 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
Caelo	Nicotinamid	12133403	1
Caelo	Nicotinamid	12268302	1
Caelo	Nicotinamid	13097504	1
Caelo	Nicotinamid	13097506	1
Caelo	Nicotinamid	13352002	1
Caelo	Nicotinamid	14246806	1
Caelo	Nicotinamid	1511010-01	1
Caelo	Nicotinamid	1610019-01	1
Caelo	Nicotinamid	16113610	1
Caelo	Nicotinamid	16304803	1
Caelo	Nicotinamid	1707001-01	2
Caelo	Nicotinamid	17104108	2
Caelo	Nicotinamid	17341907	1
Caelo	Nicotinamid	1801039-01	1
Caelo	Nicotinamid	18214803	2
DSM Nutritional Prod./ ...	Nicotinamid	1106044-01	1
EuRho/Sanacorp	Nicotinamid	2001008-02	1
EuRho	Nicotinamid	200100801	1
Euro OTC	Nicotinamid		1
Euro OTC	Nicotinamid	1108021-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	11208021	1
Euro OTC	Nicotinamid	11401052	1
Euro OTC	Nicotinamid	1211031-02	5
Euro OTC	Nicotinamid	131002501	1
Euro OTC	Nicotinamid	1310025-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-01	2
Euro OTC	Nicotinamid	1408019-19	1
Euro OTC	Nicotinamid	1503024-02	1
Euro OTC	Nicotinamid	1511010-01	4
Euro OTC	Nicotinamid	1601045-01	5
Euro OTC	Nicotinamid	1610019-01	8
Euro OTC	Nicotinamid	1707001-01	12
Euro OTC	Nicotinamid	1801038-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	1801039-01	9
Euro OTC	Nicotinamid	1906027-01	7
Euro OTC	Nicotinamid	1906027-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	2001008-01	2
Euro OTC	Nicotinamid	2001008-02	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nicotinamid	2610019-01	1
Euro OTC	Nicotinamid	OP11708013	2
Fagron	Nicotinamid	12J02-B03	1
Fagron	Nicotinamid	1801039-01	1
Fagron	Nicotinamid	L14020084	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	221406112411	1
Gatt-Koller	Nicotinamid	4456/10104110	1
Noweda	Nicotinamid	12133403	2
Phoenix	Nicotinamid	1211031-02	1
VDL;16.04.15;5,60EUR	Nicotinamid	1408019-01	1

- 182 624 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 584 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	133 221
Typ B	0	480	0	146 194
Typ C	0	104	0	182 624

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 94,2308 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21364	22251	7,00	275,61
21643	22251	4,35	275,20
22251	22251	0,00	274,84
22374	22374	0,00	273,37
22874	22874	0,00	272,98
23038	23038	0,00	274,12
23050	23050	0,00	274,23
24799	24799	0,00	275,64
25407	25407	0,00	277,26
26096	26096	0,00	276,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nicotinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20383-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nicotinsäure; Acidum nicotinicum; Niacin

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Nicotinsäure	3	2	3

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Benzoesäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Nicotin	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Nicotinamid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 12

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Midazolamhydrochlorid	122,72	–
⋮	⋮	⋮
Mesalazin	>50	22,84
Miconazolnitrat	>50	60,03
Clioquinol	>50	79,19
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	>50	212,04

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Nicotinsäure	1906026	24805	40	20190711*
Fagron	Nicotinsäure	14E01-B09-293947	21692	60	AR-15-FG-008938-01
Fagron	Nicotinsäure	16H19-B02-330121	23225	40	AR-17-FG-016013-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 561 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Nicotinsäure	1801021	23954	40
Fagron	Nicotinsäure	18B15-B07-350570	24592	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nicotinsäure	`1801021-01`	2
Fagron	Nicotinsäure	`L17120080`	1
gonmisol	Nicotinsäure	`17-18/NCN(P)/B/008`	1

- 182 724 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nicotinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	133 561
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	4	0	182 724

Die Substanz/Substanzgruppe *Nicotinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21692	21692	0,00	157,89
23225	23225	0,00	154,38
24805	24805	0,00	163,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Norethisteronacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20797-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Norethisteronacetat; Norethisteroni acetas; Norethisteronum aceticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Norethisteronacetat	6	2	37

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cortisonacetat	Validierung mit Typ B-Spektren
Dexamethasonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Medroxyprogesteronacetat	Validierung mit Typ B-Spektren
Methylprednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	133,37	–
⋮	⋮	⋮
Prednicarbat, mikronisiert	>50	98,71
Capsaicin	>50	102,30
Oxybutyninhydrochlorid	>50	160,64
Alfatradiol	>50	229,30
Levocarnitin	>50	258,07
Natriumcitrat	>50	265,70
Cyproteronacetat	>50	327,57
Tetracain	>50	395,83
Amitriptylinhydrochlorid	>50	514,89
Chininhydrochlorid	>50	586,54
Pyridoxal-5-phosphat	>50	591,90
Heparin-Natrium	>50	627,63
Valin	>50	652,87

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methoxsalen	>50	786,28
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	932,21
Saccharose	>50	2005,87
Amifampridin	>50	2097,32
Triclosan	>50	2469,33

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Norethisteronace…	15417004	23122	40	1711489
Caelo	Norethisteronace…	182252	24395	40	20181031*
Euro OTC	Norethisteronace…	1306033-01	21627	60	1511684
Fagron	Norethisteronace…	12L14-N03	20797	40	1401558
Fagron	Norethisteronace…	17B21-B01-341608	23918	40	20170619
Fagron	Norethisteronace…	19I30-F02-366139	25364	40	20191127
Fagron	Norethisteronace…	19I30-F02-366139	25364SI	20	20191127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Norethisteronacetat*.
- 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	Norethisteronacetat	2106015	25771	40
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-325225	23171	40
Euro OTC	Norethisteronacetat	2106015	25771SI	20

- 146 574 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 26 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Caelo	Norethisteronacetat	15417001	1
Caelo	Norethisteronacetat	15417008	1
Caelo	Norethisteronacetat	16081814	1
Caelo	Norethisteronacetat	17B21-B01-335383	1
Euro OTC	Norethisteronacetat	1306033-02	2
Euro/Phönix	Norethisteronacetat	1306033-01	1
Fagron	Norethisteronacetat	12C06-N10	2
Fagron	Norethisteronacetat	13D19-N06	1
Fagron	Norethisteronacetat	13J08-N04	1
Fagron	Norethisteronacetat	14d08-b01-292736	1
Fagron	Norethisteronacetat	14D08-B01-292738	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-299313	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-302277	2
Fagron	Norethisteronacetat	14h29-b03-310697	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-321322	1
Fagron	Norethisteronacetat	14H29-B03-325224	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-335384	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341607	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-341608	1
Fagron	Norethisteronacetat	17B21-B01-344250	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-347998	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-349111	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-349157	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-353056	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-354813	1
Fagron	Norethisteronacetat	18C12-B03-354815	2
Fagron	Norethisteronacetat	18L14-B05	2
Fagron	Norethisteronacetat	18L14-B05-358972	1
Fagron	Norethisteronacetat	19I30-F02-366134	1
Fagron	Norethisteronacetat	19I30-f02-366139	1
Fagron	Norethisteronacetat	19I30-F02-366139	1
Fagron	Norethisteronacetat	19I30-F02-3688303	1
Fagron	Norethisteronacetat	22061206	1
Fagron	Norethisteronacetat	23071509	1
Gehe	Norethisteronacetat	14H29-B03-321324	1
Gehe	Norethisteronacetat	15417011	1
GEHE	Norethisteronacetat	18L-14B05	1
Phoenix	Norethisteronacetat	17B21B01335384	1
Phönix	Norethisteronacetat	14H29-B03-315702	1

- 182 680 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 580 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Norethisteronacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	100	0	146 574
Typ C	0	46	2	182 680

Die Substanz/Substanzgruppe *Norethisteronacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	95,8333 % (> 89,5833 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20797	20797	0,00	148,27
21627	21627	0,00	143,12
23122	23122	0,00	144,03
23918	24395	3,98	147,45
24395	24395	0,00	147,76
25364	24395	4,51	148,09

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nystatin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20116-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Nystatin; Nystatinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Nystatin	9	3	180

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Amphotericin B	61,92	21,92
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	>50	15,50
Polymyxin-B-sulfat	>50	27,82
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	33,94
Colistinsulfat	>50	35,95
Cyanocobalamin	>50	37,33
Selenhefe	>50	43,00
Riboflavin	>50	50,77
Calciumglycerophosphat	>50	57,16
Estradiol-Hemihydrat	>50	67,17
Estriol	>50	80,52
Triamcinolon, mikronisiert	>50	87,86
Calciumpantothenat	>50	93,77
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	102,64
Gelatine, weiß	>50	119,67
Natriumhyaluronat	>50	132,95
SyrSpend® SF Alka	>50	139,66
Methylcobalamin	>50	142,02
Scopolaminhydrobromid	>50	149,60
Tosylchloramid-Natrium	>50	154,51
Reisstärke	>50	174,36
Maisstärke	>50	240,86
Oxalsäure	>50	242,14
SyrSpend® SF pH4	>50	312,88
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	314,69
Weizenstärke	>50	386,47
Kartoffelstärke	>50	407,35
Fructose	>50	529,02

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Nystatin	AP4018717N	23985	40	20160307
Caelo	Nystatin	16272214	23711	40	20160929
Caelo	Nystatin	17025110	23984	40	20170308
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	24103	40	1807445
Euro OTC	Nystatin	1905014	24780	40	20190709*
Euro OTC	Nystatin	2006026	25354	40	20200907*
Euro OTC	Nystatin	2111001	25879	50	20211210*
Fagron	Nystatin	19B28-B05-191210	24645	40	20190316
Fagron	Nystatin	19H08-B04-200385	25722	50	20190823

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 321 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Nystatin	20000969005	25435	40
Euro OTC	Nystatin	1612001-03	23727	40
Fagron	Nystatin	16L21-B01-338864	23712	40
Euro OTC	Nystatin	2111001	25879SI[†]	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1137 Spektren von 531 *Apo-Ident*-Kunden aus 184 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Nystatin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 180 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
1712010-02	Nystatin	2164071	1
AHD/Euro	Nystatin	1712010-01	1
AHD	Nystatin	1612001-01	1
AHD	Nystatin	18072114	1
Alliance/EurRho	Nystatin	2006026-0231	1
Antibiotice S.A., RO	Nystatin	21000074004	2
Antibiotice SA Iasi/ AHD	Nystatin	1712010-01	1
Antibiotice/Noweda	Nystatin	4019851	3
Antibiotice	Nystatin	1712010-01	2
Anzag	Nystatin	1712010-01	1
Anzag	Nystatin	2902041-02	1
Apo Ident	Nystatin	2006026-01	1
Apo Ident	Nystatin	800219	1
ApoHo 20.6.17	Nystatin	1722	1
apo-ident/Phoenix	Nystatin	191220111	1
Apo-ident	Nystatin	1905014-02	1
apotec / AHD	Nystatin	1905014-01	1
apotec	Nystatin	1905014-01	1
Bombastus	Nystatin	1212024-01	1
Caelo	Nystatin	1(18072128)	1
Caelo	Nystatin	11069704	1
Caelo	Nystatin	11069706	2
Caelo	Nystatin	11069716	1
Caelo	Nystatin	11069719	1
Caelo	Nystatin	11069730	1
Caelo	Nystatin	11069731	1
Caelo	Nystatin	1107046-01	1
Caelo	Nystatin	11071894	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nystatin	12017003	1
Caelo	Nystatin	12017004	4
Caelo	Nystatin	12017009	1
Caelo	Nystatin	12017010	1
Caelo	Nystatin	12017011	2
Caelo	Nystatin	12017015	2
Caelo	Nystatin	12138021	2
Caelo	Nystatin	12158004	3
Caelo	Nystatin	12158005	1
Caelo	Nystatin	12158006	7
Caelo	Nystatin	12158008	3
Caelo	Nystatin	12158009	1
Caelo	Nystatin	12158010	4
Caelo	Nystatin	12158019	3
Caelo	Nystatin	12158020	1
Caelo	Nystatin	12158021	2
Caelo	Nystatin	12158022	1
Caelo	Nystatin	121580921	1
Caelo	Nystatin	12158oo4	1
Caelo	Nystatin	13101201	1
Caelo	Nystatin	13101202	1
Caelo	Nystatin	13173401	8
Caelo	Nystatin	13173408	1
Caelo	Nystatin	14363514	1
Caelo	Nystatin	15335310	1
Caelo	Nystatin	1612001	1
Caelo	Nystatin	1612001-03	1
Caelo	Nystatin	16272203	2
Caelo	Nystatin	16L21-B01-338876	1
Caelo	Nystatin	1712010-01	8
Caelo	Nystatin	18072014	1
Caelo	Nystatin	18072104	2
Caelo	Nystatin	18072105	6
Caelo	Nystatin	18072107	1
Caelo	Nystatin	18072108	7
Caelo	Nystatin	18072109	9
Caelo	Nystatin	18072112	4
Caelo	Nystatin	18072113	28
Caelo	Nystatin	18072114	18
Caelo	Nystatin	18072118	1
Caelo	Nystatin	18072120	9
Caelo	Nystatin	18072121	7
Caelo	Nystatin	18072123	17
Caelo	Nystatin	18072124	10
Caelo	Nystatin	18072126	2
Caelo	Nystatin	18072128	5
Caelo	Nystatin	18072128P-190709-1	1
Caelo	Nystatin	18072129	4
Caelo	Nystatin	1807213	2
Caelo	Nystatin	19026806	1
Caelo	Nystatin	19028801	27
Caelo	Nystatin	19028803	2
Caelo	Nystatin	19028805	1
Caelo	Nystatin	19028806	14
Caelo	Nystatin	19028808	13
Caelo	Nystatin	19028809	23
Caelo	Nystatin	19028810	1
Caelo	Nystatin	19028811	1
Caelo	Nystatin	19028813	12
Caelo	Nystatin	1903034005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Nystatin	1905014-01	3
Caelo	Nystatin	19058809	1
Caelo	Nystatin	193034003	14
Caelo	Nystatin	193034004	18
Caelo	Nystatin	193034005	3
Caelo	Nystatin	193034009	10
Caelo	Nystatin	19304004	1
Caelo	Nystatin	19B28-B06-196732	1
Caelo	Nystatin	20000096006	1
Caelo	Nystatin	2000096006	1
Caelo	Nystatin	20000969002	3
Caelo	Nystatin	20000969005	16
Caelo	Nystatin	20000969006	7
Caelo	Nystatin	20004452001	2
Caelo	Nystatin	20004452002	7
Caelo	Nystatin	20004452003	11
Caelo	Nystatin	2091304	1
Caelo	Nystatin	210000740004	1
Caelo	Nystatin	21000074003	1
Caelo	Nystatin	21000074004	8
Caelo	Nystatin	21000074005	12
Caelo	Nystatin	21002165001	3
Caelo	Nystatin	3101201	1
Caelo	Nystatin	3338	1
Caelo	Nystatin	6082013B	1
Caelo	Nystatin	81072113	1
Caelo	Nystatin	930340031	1
Caelo	Nystatin	C129330	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Nystatin	18072124	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Nystatin	19028810	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Nystatin	18072128	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Nystatin	19028809	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Nystatin	19028809	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Nystatin	19028813	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Nystatin	21000074004	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Nystatin	19028809	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Nystatin	20000969005	2
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Nystatin	20004452003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Nystatin	193034004	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Nystatin	20000969005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Nystatin	19028808	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Nystatin	193034009	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Nystatin	21000074004	1
Caesar & Loretz GmbH/kehr	Nystatin	19028813	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Nystatin	19028813	3
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Nystatin	193034009	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Nystatin	19028808	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Nystatin	193034009	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Nystatin	2006026-01	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Nystatin	21002165003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Nystatin	20000969005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Nystatin	19028801	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Nystatin	193034003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Nystatin	193034004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Nystatin	20000969006	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Nystatin	20004452002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Nystatin	21000074005	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072113	3
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072120	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072123	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072124	3
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072128	3
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	18072129	3
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	19028801	9
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	19028806	3
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	19028808	7
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	19028809	4
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	19028813	2
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	193034003	6
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	193034004	5
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	193034005	4
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	193034009	4
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	20000969002	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	20000969005	5
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	20000969006	5
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	20004452001	2
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	20004452002	4
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	20004452003	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	2000969006	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	21000074003	5
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	21000074004	2
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	21000074005	3
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	21002165001	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	21002165002	1
Caesar & Loretz GmbH	Nystatin	21002165007	2
Caesar & Loretz Hilden	Nystatin	18072112	2
Caesar & Loretz Hilden	Nystatin	18293404	1
Caesar & Loretz Hilden	Nystatin	19028801	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Nystatin	19028806	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Nystatin	19028809	2
Caesar & Loretz/Noweda	Nystatin	193034004	2
Caesar&Lorenz / Gehe	Nystatin	19028810	1
Caesar&Lorenz	Nystatin	2100074004	1
Caesar&Lorenz	Nystatin	21002165001	1
Caesar&Lorenz	Nystatin	21002165007	1
Caesar&loretz,AHC	Nystatin	14196509	2
Caesar&loretz,Anzag	Nystatin	12158008	3
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	1111057-01	3
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	1218008	1
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	13173401	4
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	13173408	1
Caesar&loretz,Phoenix	Nystatin	14363512	1
Canea Pharma GmbH	Nystatin	18072121	1
Cealo/ AHD	Nystatin	19028801	1
Cealo/Alliance Healthcare	Nystatin	18072118	1
DSM Caüua S.p.A	Nystatin	1207009-01	1
EuRho/Anzag	Nystatin	1107036-01	1
EuRho/Anzag	Nystatin	1712010-02	1
Eurho/Fiebig	Nystatin	8000219	1
EuRho/Phoenix	Nystatin	1712010-01	2
EuRho/Sanacorp	Nystatin	1712010-02	2
EuRho/Sanacorp	Nystatin	2006026-02	1
EuRho	Nystatin	1107046-01	1
EuRho	Nystatin	1207009-01	1
EuRho	Nystatin	1503021-02	2
EuRho	Nystatin	1712010-01	1
EuRho	Nystatin	1905014-02	2
Euro Gehe	Nystatin	1712010-01	1
Euro OTC	Nystatin	1107036-01	4
Euro OTC	Nystatin	1107046-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Nystatin	1111057-01	4
Euro OTC	Nystatin	1207009-01	7
Euro OTC	Nystatin	1207009-02	2
Euro OTC	Nystatin	121024-01	1
Euro OTC	Nystatin	1212024-01	14
Euro OTC	Nystatin	1212024-02	13
Euro OTC	Nystatin	127009-02	1
Euro OTC	Nystatin	130705301	1
Euro OTC	Nystatin	1307053-01	5
Euro OTC	Nystatin	1307053-02	2
Euro OTC	Nystatin	1511020-01	1
Euro OTC	Nystatin	1511020-02	1
Euro OTC	Nystatin	16120001-02	1
Euro OTC	Nystatin	1612001-01	4
Euro OTC	Nystatin	1612001-02	1
Euro OTC	Nystatin	161200103	2
Euro OTC	Nystatin	1612001-03	8
Euro OTC	Nystatin	1712010	1
Euro OTC	Nystatin	171201001	1
Euro OTC	Nystatin	1712010-01	90
Euro OTC	Nystatin	171201002	4
Euro OTC	Nystatin	1712010-02	42
Euro OTC	Nystatin	1712010-12	1
Euro OTC	Nystatin	1712020-01	2
Euro OTC	Nystatin	17400520	3
Euro OTC	Nystatin	18072114	1
Euro OTC	Nystatin	18072124	2
Euro OTC	Nystatin	190501-01	1
Euro OTC	Nystatin	19050114-01	1
Euro OTC	Nystatin	1905014	2
Euro OTC	Nystatin	190501401	2
Euro OTC	Nystatin	1905014-01	102
Euro OTC	Nystatin	1905014-02	23
Euro OTC	Nystatin	1905014-03	7
Euro OTC	Nystatin	190514-02	1
Euro OTC	Nystatin	19500711	1
Euro OTC	Nystatin	20006026-02	1
Euro OTC	Nystatin	2003026-01	1
Euro OTC	Nystatin	2006026-01	25
Euro OTC	Nystatin	2006026-02	14
Euro OTC	Nystatin	200626-02	1
Euro OTC	Nystatin	2111001-01	4
Euro OTC	Nystatin	2811032-01	1
Euro OTC	Nystatin	4014991	1
Euro OTC	Nystatin	4019851	3
Euro OTC	Nystatin	6026-01	1
Euro OTC	Nystatin	702270	1
Euro OTC	Nystatin	8000219	6
Euro OTC	Nystatin	AP200923-01	1
Euro OTC	Nystatin	C129440	1
Euro OTC	Nystatin	C129531	2
Euro OTC	Nystatin	C129854	1
EUro/AHD	Nystatin	1307053-01	1
Euro/Gehe	Nystatin	1905014-01	1
Europharm/Otto	Nystatin	1107046-01	1
Fagron	Nystatin	11C21-N10	1
Fagron	Nystatin	11K11-No4	1
Fagron	Nystatin	12C29-N09	1
Fagron	Nystatin	12G04-N12	1
Fagron	Nystatin	13C11-N08	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Nystatin	16L21-B01	1
Fagron	Nystatin	17B01-B11-338878	1
Fagron	Nystatin	17J25-B01-344221	1
Fagron	Nystatin	17J25-B01-348043	2
Fagron	Nystatin	18072112	1
Fagron	Nystatin	1905014-01	1
Fagron	Nystatin	19828	1
Fagron	Nystatin	19B28-B05-191208	2
Fagron	Nystatin	19B28-B05-191210	2
Fagron	Nystatin	19H08-B04-200385	1
Fagron	Nystatin	20121202	1
Fagron	Nystatin	4014376	1
Gatt-Koller	Nystatin	1900206	2
Gehe amax	Nystatin	1712010-01	1
Gehe amax	Nystatin	1905014-01	1
Gehe	Nystatin	1107036-01	1
Gehe	Nystatin	1111057-01	1
Gehe	Nystatin	1207009-01	1
Gehe	Nystatin	12158008	1
Gehe	Nystatin	1307053-02	1
Gehe	Nystatin	1712010-01	1
Gehe	Nystatin	1712010-02	1
Gehe	Nystatin	1905014-01	1
Gehe	Nystatin	200602601	1
Kehr	Nystatin	1612001-02	1
Kehr	Nystatin	18072123	1
L12	Nystatin	1712010-01	1
Nachprüfung	Nystatin	1118E-01941	1
Nachprüfung	Nystatin	123456	1
Noweda	Nystatin	1207009-01	1
Noweda	Nystatin	1712010-02	2
Noweda	Nystatin	19028801	1
Nystatin	Nystatin	1905014-01	1
Phoenix	Nystatin	1712010-01	1
Phoenix	Nystatin	1712010-02	1
Phoenix	Nystatin	1905014-01	2
Phoenix	Nystatin	3361	1
Phoenix	Nystatin	3410	1
Phönix Gotha	Nystatin	1712010-02	1
Phönix/Euro	Nystatin	1111057-01	1
Phönix	Nystatin	12017005	2
Phönix	Nystatin	1212024-01	1
Phönix	Nystatin	1212024-02	1
Phönix	Nystatin	12158010	1
Phönix	Nystatin	18072109	1
Phönix	Nystatin	18072121	1
Phönix	Nystatin	1905014-01	2
Phönix	Nystatin	1905014-02	1
Phönix	Nystatin	1930343004	1
Phönix	Nystatin	2006026-02	1
Sanacorp/Caesar & Loret…	Nystatin	18072120	1
Sanacorp/EuRho	Nystatin	171201001	1
Sanacorp	Nystatin	1107046-01	1
Sanacorp	Nystatin	1212024-02	1
Sanacorp	Nystatin	193034009	1
Sanacorp	Nystatin	20004452002	1
VUAB Pharma	Nystatin	17400520	1
VUAB/Noweda	Nystatin	8000219	1

- 181 591 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 443 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Nystatin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	1018	119	181 591

Die Substanz/Substanzgruppe *Nystatin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	89,5339 % (> 89,2700 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23711	24780	16,74	93,77
23984	24103	22,71	100,88
23985	24780	25,68	103,83
24103	24103	0,00	97,31
24645	24780	16,65	100,31
24780	24780	0,00	101,84
25354	25354	0,00	86,36
25722	24780	26,28	97,12
25879	25879	0,00	78,39

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Octenidindihydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20759-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Octenidindihydrochlorid; Octenidini dihydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Octenidindihydrochlorid	8	4	184

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	128,03	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Octenidindihydro...	12115202	20759	40	20120511
Caelo	Octenidindihydro...	13071407	20988	40	1407345
Caelo	Octenidindihydro...	13166806	21331	40	20130718
Caelo	Octenidindihydro...	15275502	21888	60	20150910
Caelo	Octenidindihydro...	15356601	21947	60	1604116
Caelo	Octenidindihydro...	15356601	21947SI	60	1604116
Caelo	Octenidindihydro...	170423	23307	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydro...	170423	23307SI	40	20170214*
Caelo	Octenidindihydro...	163355	23309	40	20170403*
Caelo	Octenidindihydro...	18223413	24597	40	20181005
Caelo	Octenidindihydro...	18223413	24597SI	40	20181005

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 500 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 201 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.

- 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	Octenidindihydrochlorid	160330	22485	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	180174	24023	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606	25202	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	21002272	26010	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	21888SI†	60
Caelo	Octenidindihydrochlorid	163355	23309SI†	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	180174	24023SI	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606	25202SI	40
Caelo	Octenidindihydrochlorid	21002272	26010SI	40

- 146 274 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1753 Spektren von 628 *Apo-Ident*-Kunden aus 188 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 184 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHC	Octenidindihydrochlorid	20000606005	1
AHD	Octenidindihydrochlorid	18197504	1
AHD	Octenidindihydrochlorid	20000606009	1
Alliance Healthcare	Octenidindihydrochlorid	18223403	3
Alliance Healthcare	Octenidindihydrochlorid	18223415	1
Anzag	Octenidindihydrochlorid	17042602	1
Anzag	Octenidindihydrochlorid	20004187003	2
apomix	Octenidindihydrochlorid	13166813	1
Audor Pharma	Octenidindihydrochlorid	17042304	1
Bombastus	Octenidindihydrochlorid	17218506	1
Bombastus	Octenidindihydrochlorid	18017402	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid		1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1000609006	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	11071925	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13061801	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166801	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166808	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	13166810	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006202	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006203	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15006207	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1515E-03732	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275502	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	152755020	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275503	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15275504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356601	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356603	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356702	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	15356703	9
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032803	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032901	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032902	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032903	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032909	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16032910	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033001	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16033002	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16277802	9
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16302910	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325202	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325304	11
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325305	14
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325406	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325408	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16325410	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335502	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335504	23
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335505	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335506	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335507	11
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335508	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335509	20
Caelo	Octenidindihydrochlorid	16335510	12
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042302	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042303	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042304	13
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042305	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042501	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042601	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042602	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042701	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17042903	21
Caelo	Octenidindihydrochlorid	171116OHC/16335509	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	172118501	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218051	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218501	44
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218503	15
Caelo	Octenidindihydrochlorid	172185035514	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218506	26
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218507	15
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218508	30
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218509	35
Caelo	Octenidindihydrochlorid	17218907	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1728506	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1728508	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18017402	73
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18017404	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197501	49
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197502	22
Caelo	Octenidindihydrochlorid	181975025789	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197503	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18197504	20
Caelo	Octenidindihydrochlorid	181987504	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223401	5
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223403	65
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223404	36
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223407	8
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223409	43
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223410	7
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223411	23
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223413	49
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223414	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223415	33
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223416	27
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223418	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223419	13
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223420	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223423	37
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223424	34
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223425	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223426	16
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223427	15
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18223428	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	18233427	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	1823419	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	190118-03	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2(18223413)	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000006016	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	200000606001	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	200000606005	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	200000606006	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	200000606011	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	200000606012	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	200000606016	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000060002	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000060060011	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000605007	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606001	27
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606002	37
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606005	18
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606006	42
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606007	9
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606008	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606009	14
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000060601	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606010	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606011	21
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606012	17
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606015	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606016	13
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606017	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606018	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606019	23
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000060602	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000606022	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000060616	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000060619	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20000620002	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187001	15
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187002	9
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187003	16
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187004	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187006	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187009	4
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187010	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187011	10
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187012	13
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187013	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187014	3
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187015	6
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187016	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	20004187101	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	200048187006	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000606001	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000606006	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000606012	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000606019	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000606021	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2000620002	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2004187003	2
Caelo	Octenidindihydrochlorid	21002272002	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2100227202	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	2304187009	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	300718A	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	3277	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	3329	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	606007	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	606019	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Octenidindihydrochlorid	6325305	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	718A-03273	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	816M-03732	1
Caelo	Octenidindihydrochlorid	8724	1
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	16325410	1
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	17218503	1
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223416	2
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	200006006	1
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606001	1
Caesar & Lorenz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606005	1
Caesar & Loretz / Sanac...	Octenidindihydrochlorid	18223404	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	18223403	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	18223415	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	18223428	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	18233415	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	20000606005	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	18223416	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	18223426	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	20000606002	1
Caesar & Loretz GmbH/ G	Octenidindihydrochlorid	18223404	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Octenidindihydrochlorid	20000606002	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Octenidindihydrochlorid	20004187002	1
Caesar & Loretz GmbH/	Octenidindihydrochlorid	21002272002	1
Caesar & Loretz GmbH/>G...	Octenidindihydrochlorid	20004187003	2
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Octenidindihydrochlorid	20000606009	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Octenidindihydrochlorid	20004187015	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Octenidindihydrochlorid	20000606011	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Octenidindihydrochlorid	18223423	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Octenidindihydrochlorid	20004187011	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Octenidindihydrochlorid	18223413	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Octenidindihydrochlorid	20000606006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Octenidindihydrochlorid	20000606009	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Octenidindihydrochlorid	20000606010	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Octenidindihydrochlorid	20000606012	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Octenidindihydrochlorid	20000606012	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Octenidindihydrochlorid	20000606018	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Octenidindihydrochlorid	20004187003	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Octenidindihydrochlorid	18223411	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Octenidindihydrochlorid	20000606002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Octenidindihydrochlorid	20000606005	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Octenidindihydrochlorid	20000606016	2
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Octenidindihydrochlorid	20004187001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Octenidindihydrochlorid	18223418	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Octenidindihydrochlorid	18223425	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Octenidindihydrochlorid	18223423	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Octenidindihydrochlorid	20000606019	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Octenidindihydrochlorid	20004187015	3
Caesar & Loretz GmbH/No...	Octenidindihydrochlorid	20004187016	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Octenidindihydrochlorid	18223416	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Octenidindihydrochlorid	20000606019	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Octenidindihydrochlorid	20004187003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sana	Octenidindihydrochlorid	20000606006	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Octenidindihydrochlorid	18223427	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Octenidindihydrochlorid	20004187001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Octenidindihydrochlorid	20004187003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Octenidindihydrochlorid	20004187016	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	15006210	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	17218509	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18017404	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	181975002	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18197502	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223403	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223404	3
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223409	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223411	4
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223413	7
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223415	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223420	3
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223423	5
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223424	6
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223426	4
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223427	4
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	18223428	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606001	4
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606002	6
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606005	7
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606006	9
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606007	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606009	3
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606010	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606011	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606012	7
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606016	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606019	8
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606022	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187001	7
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187002	4
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187003	6
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187006	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187009	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187010	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187011	3
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187012	4
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187013	2
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187014	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20004187016	1
Caesar & Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	21002272002	2
Caesar & Loretz Hilden/…	Octenidindihydrochlorid	20000606005	2
Caesar & Loretz Hilden/…	Octenidindihydrochlorid	18223403	2
Caesar & Loretz Hilden/…	Octenidindihydrochlorid	18223413	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Octenidindihydrochlorid	183223424	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Octenidindihydrochlorid	20000606012	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Octenidindihydrochlorid	20000606019	1
Caesar & Loretz Hilden	Octenidindihydrochlorid	18223416	1
Caesar & Loretz Hilden	Octenidindihydrochlorid	20000606006	2
Caesar & Loretz/AHD	Octenidindihydrochlorid	20000606001	1
Caesar & Loretz/Noweda	Octenidindihydrochlorid	20000606019	1
Caesar & Loretz/Noweda	Octenidindihydrochlorid	20004187002	1
Caesar & Loretz	Octenidindihydrochlorid	232215	1
Caesar&Lorenz / Gehe	Octenidindihydrochlorid	18223419	1
Caesar&Lorenz	Octenidindihydrochlorid	2000487017	1
Caesar&Loretz GmbH, 14.…	Octenidindihydrochlorid	17042302	1
Caesar&Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	16335504	1
Caesar&Loretz GmbH	Octenidindihydrochlorid	20000606011	1
Caleo/ Fiebig	Octenidindihydrochlorid	17218508	2
CALEO/Noweda	Octenidindihydrochlorid	20000606006	1
Caleo	Octenidindihydrochlorid	16033001	1
Caleo	Octenidindihydrochlorid	18197504	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caleo	Octenidindihydrochlorid	18223409	1
Caleo	Octenidindihydrochlorid	2000606001	1
Calo, Hilden/ Phönix	Octenidindihydrochlorid	20004187012	1
Calo/Gehe	Octenidindihydrochlorid	16335508	1
Calo/Gehe	Octenidindihydrochlorid	18223404	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	15006207	1
Cealo/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Cealo	Octenidindihydrochlorid	17218507	1
Cealo5440	Octenidindihydrochlorid	17218501	1
Ceasar & Loretz GmbH / ...	Octenidindihydrochlorid	16335509	1
Celo	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
Celo	Octenidindihydrochlorid	20000606006	2
Ebert & Jacobi	Octenidindihydrochlorid	16032902	1
Ebert & Jacobi	Octenidindihydrochlorid	16325406	1
EuRho/ AHD	Octenidindihydrochlorid	17218507	1
EuRho/Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16335508	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	16032803	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	17218501	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	18197502	2
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	18223404	1
Euro OTC	Octenidindihydrochlorid	18223413	4
Fagron	Octenidindihydrochlorid	15356601	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	15356703	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16277802	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16335507	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	16335510	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	18017402	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	18197501	3
Fagron	Octenidindihydrochlorid	18223403	2
Fagron	Octenidindihydrochlorid	187223403	1
Fagron	Octenidindihydrochlorid	18A12-B03-346964	1
Ferak Berlin GmbH/ AHD	Octenidindihydrochlorid	20000620002	1
Ferak/Noweda	Octenidindihydrochlorid	202120	1
Ferak/Phoenix	Octenidindihydrochlorid	62120	1
Fiebig	Octenidindihydrochlorid	18017402	1
Fiebig	Octenidindihydrochlorid	20000606009	1
Fresenius	Octenidindihydrochlorid	60715101	1
Gehe 21-01-2019	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Gehe amax	Octenidindihydrochlorid	15356603	1
Gehe amax	Octenidindihydrochlorid	15356703	1
Gehe amax	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Gehe amax	Octenidindihydrochlorid	17042305	1
Gehe amax	Octenidindihydrochlorid	17218509	1
Gehe amax	Octenidindihydrochlorid	18197501	1
Gehe amax	Octenidindihydrochlorid	20000606006	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	16032909	2
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325304	1
GEHE	Octenidindihydrochlorid	16325305	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	16335502	1
gehe	Octenidindihydrochlorid	17042602	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	17042903	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	17218501	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
GEHE	Octenidindihydrochlorid	17218509	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	172218508	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	18017402	2
Gehe	Octenidindihydrochlorid	18223401	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	18223419	1
Gehe	Octenidindihydrochlorid	18223424	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Octenidindihydrochlorid	20004187003	1
Hepart	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Jenne	Octenidindihydrochlorid	17218507	1
JENNE	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Jenne	Octenidindihydrochlorid	18197502	2
Jenne	Octenidindihydrochlorid	18223416	1
Kehr	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Krieger	Octenidindihydrochlorid	3132	1
Löwen City-Apotheke Bar…	Octenidindihydrochlorid	2042015	1
Noweda	Octenidindihydrochlorid	16335507	1
Noweda	Octenidindihydrochlorid	17218501	1
Noweda	Octenidindihydrochlorid	18223403	1
Noweda	Octenidindihydrochlorid	18223420	2
Noweda	Octenidindihydrochlorid	1822419	1
Noweda	Octenidindihydrochlorid	20000606019	1
Pheonix	Octenidindihydrochlorid	17218509	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	17218506	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	18223415	2
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	20000606016	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	20004187016	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	3033	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	3040	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	3107	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	3113	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	3221	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	3419	1
Phoenix	Octenidindihydrochlorid	3423	1
Phönix Gotha	Octenidindihydrochlorid	17218508	1
Phönix	Octenidindihydrochlorid	17218506	1
Phönix	Octenidindihydrochlorid	20000606011	1
Phönix	Octenidindihydrochlorid	20004187006	1
Phönix	Octenidindihydrochlorid	20004187013	1
Phönix	Octenidindihydrochlorid	2000606019	1
PHÖNIX	Octenidindihydrochlorid	21002272002	1
Phönix	Octenidindihydrochlorid	3155	1
sanacorb	Octenidindihydrochlorid	18197502	1
Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	16335504	1
Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	17218509	1
Sanacorp	Octenidindihydrochlorid	18223426	1
Spangro	Octenidindihydrochlorid	17042305	1

- 180 975 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 436 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Octenidindihydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	500	0	133 201
Typ B	0	400	0	146 274
Typ C	0	1712	41	180 975

Die Substanz/Substanzgruppe *Octenidindihydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,6612 % (> 97,4900 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20759	20988	11,76	171,89
20988	20988	0,00	168,47
21331	21947	19,76	180,58
21888	21947	3,47	170,38
21947	21947	0,00	173,06
23307	23307	0,00	181,63
23309	23309	0,00	172,20
24597	23309	21,18	172,05

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ofloxacin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21047-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ofloxacin; Ofloxacinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ofloxacin	4	1	7

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ciprofloxacinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Pilocarpinhydrochlorid	110,82	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21047	40	1403155
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21052	40	20130123
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811	60	20130123
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918	60	20151006
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-325226	23090	40	1707611
Fagron	Ofloxacin	18J30-B01-360431	24598	40	20190419

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23753	40
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	21811SI†	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-312926	21918SI†	60
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-325226	23090SI†	30
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23753SI	40
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23754	40
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	23754SI	40

- 146 364 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 8 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin*.
- 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	Ofloxacin	15H19-B01	1
Fagron	Ofloxacin	13A17-N01	2
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-314470	1
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-318532	1
Fagron	Ofloxacin	15H19-B01-337265	1
Fagron	Ofloxacin	15H1-OF-M20150401B	1
Fagron	Ofloxacin	18J30-B01_363954	1
Fragon	Ofloxacin	15H19-B01-343412	1

- 182 719 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 613 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ofloxacin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	309	1	146 364
Typ C	0	9	0	182 719

Die Substanz/Substanzgruppe *Ofloxacin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,6774 % (> 98,7097 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21047	21047	0,00	167,24
21052	21047	7,10	166,40
21811	23090	18,69	145,50
21918	23090	16,13	147,26
23090	23090	0,00	168,10
24598	23090	9,96	174,45

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Omeprazol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21098-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Omeprazol; Omeprazolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Omeprazol	4	2	77

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Thiomersal	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Cyproteronacetat	95,44	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22740	40	20151124
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	22890	40	20151124
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-362735	24768	40	1910227
Fagron	Omeprazol	20F18-F21-375443	25582	40	20200715
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21787	60	1507407
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	21796	60	20140228

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	22284	60	20140528
Inresa	Omeprazol	OPFP14017	23273	40	20150428

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 321 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	23272	40
Fagron	Omeprazol	18K01-B03-358185	24583	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 277 Spektren von 112 *Apo-Ident*-Kunden aus 87 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 77 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Omeprazol	20F18-F21-375443	1
Caelo	Omeprazol	15k12b022314608	1
Caelo	Omeprazol	15K12B02314608	1
Caelo	Omeprazol	16l20-B03-329040	1
Caelo	Omeprazol	17H15-B03	1
Caelo	Omeprazol	17H15-B03-340200	2
Caelo	Omeprazol	17H15-B03342821	1
Caelo	Omeprazol	17K28-B07-348698	6
Caelo	Omeprazol	18E22-B03-353496	1
Caelo	Omeprazol	18K01-B03-358185	1
Caelo	Omeprazol	19F14-B01	1
Caelo	Omeprazol	20f18-f21-371963	1
Fagron	Omeprazol		1
Fagron	Omeprazol	15B26-B40-305669	2
Fagron	Omeprazol	15k12-B02	1
Fagron	Omeprazol	15K12-B02	2
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-314608	7
Fagron	Omeprazol	15K12-B02-525174	2
Fagron	Omeprazol	16/20-B03	1
Fagron	Omeprazol	16/20-B03-328940	4
Fagron	Omeprazol	16B16-B01-52535	1
Fagron	Omeprazol	16I20-B03-328940	7
Fagron	Omeprazol	16J20-B03-328940	1
Fagron	Omeprazol	16l20-B03-328940	1
Fagron	Omeprazol	17B28-B02	2
Fagron	Omeprazol	17B28-B02-525511	2
Fagron	Omeprazol	17-B28-B02-525511	1
Fagron	Omeprazol	17B28-B02-525557	3
Fagron	Omeprazol	17H15-B03	2
Fagron	Omeprazol	17H15-B03-340200	1
Fagron	Omeprazol	17h15-b03-342821	1
Fagron	Omeprazol	17H15B03342821	1
Fagron	Omeprazol	17H15-B03-342821	18
Fagron	Omeprazol	17h15b0334821	1
Fagron	Omeprazol	17K28-B07	2
Fagron	Omeprazol	17k28b07348698	1
Fagron	Omeprazol	17K28-B07-348698	15
Fagron	Omeprazol	17K28-B07-3486998	1
Fagron	Omeprazol	18E22-B03	1
Fagron	Omeprazol	18e22b03353496	1
Fagron	Omeprazol	18E22B03353496	1
Fagron	Omeprazol	18E22-B03-353496	11
Fagron	Omeprazol	18e22-b03-353496	1
Fagron	Omeprazol	18K01-B03	2
Fagron	Omeprazol	18K01B03358185	2
Fagron	Omeprazol	18K01-B03-358185	16
Fagron	Omeprazol	18K01-B03-358186	2
Fagron	Omeprazol	19F14	1
Fagron	Omeprazol	19F14-B01	2
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-362735	13
Fagron	Omeprazol	19f14-B01-363425	1
Fagron	Omeprazol	19F14B01363425	1
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-363425	12

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-363427	1
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-36345	2
Fagron	Omeprazol	19F14-B01-526150	4
Fagron	Omeprazol	19F-B01-363425	1
Fagron	Omeprazol	19J29-F03	1
Fagron	Omeprazol	19J29-F03-367825	9
Fagron	Omeprazol	20A16-F02	6
Fagron	Omeprazol	20A16-F02-367834	3
Fagron	Omeprazol	20A16-F02-368827	5
Fagron	Omeprazol	20A16-F02-368828	1
Fagron	Omeprazol	20A16-FO2-368827	1
Fagron	Omeprazol	20F18-F21	3
Fagron	Omeprazol	20F18-F21-371963	5
Fagron	Omeprazol	20F18-F21-3754403	1
Fagron	Omeprazol	20F18-F21-375443	8
Fagron	Omeprazol	20J27-F02	1
Fagron	Omeprazol	21C30-B03	1
Fagron	Omeprazol	21H04-B12-213937	1
Fagron	Omeprazol	21I01-B05-213885	7
Fagron	Omeprazol	21I01-B05-217276	1
Fagron	Omeprazol	21I1-B05	1
Fagron	Omeprazol	21l01-B05-213885	2
Fagron	Omeprazol	2OF18-F21-375443	1
Fagron	Omeprazol	B01-3634205	1
Fagron	Omeprazol	B05-2138805	1
Fagron	Omeprazol	F02-3678304	1
Fagron	Omeprazol	F03-3678205	4
Fagron	Omeprazol	F21-3719603	1
Fagron	Omeprazol	F21-3719605	1
Fagron	Omeprazol	OPFP16030	1
Fagron	Omeprazol	OPFP17033	2
Fagron	Omeprazol	OPFP18052	2
Fagron	Omeprazol	OPFP18052/18K01-B03-358185	1
Fagron	Omeprazol	OPFP19002	3
Fagron	Omeprazol	OPFP19002/19F14-B01-526150	1
Fagron	Omeprazol	OPFP19017	1
Fagron	Omeprazol	OPFP20024	2
Fagron	Omeprazol	OPFP21028	1
Fargon/AHD	Omeprazol	17K28-B07	1
Fargon/AHD	Omeprazol	18K01-B03	1
Fargon/Fiebig	Omeprazol	18K01-B03	1
Fargon	Omeprazol	19J29-F03-367825	1
Ferdinand Eimermacher	Omeprazol	4271019	1
Fragon	Omeprazol	17K28-B07-348698	1
Gehe	Omeprazol	17H15-B03-342821	1
Lee Pharma Limited/ Gehe	Omeprazol	19F14-B01-363425	2
Noweda	Omeprazol	15K15-B02-314608	1
Noweda	Omeprazol	17H15-B03-342821	3
noweda	Omeprazol	19j29-f03-367825	1
Phoenix	Omeprazol	18E22-B03-353496	4
Phönix	Omeprazol	17K28-B07-348698	2
Phönix	Omeprazol	20A16-F02-368827	1
Sanacorp	Omeprazol	17H15-B03-342821	1

- 182 451 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 534 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit die-

sem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Omeprazol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	268	9	182 451

Die Substanz/Substanzgruppe *Omeprazol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,7509 % (> 95,6679 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21787	21787	0,00	94,87
21796	21787	4,64	96,58
22284	21787	4,42	94,06
22740	21787	14,83	92,05
22890	21787	14,72	95,80
23273	21787	6,86	98,89
24768	24768	0,00	119,15
25582	21787	7,66	99,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ornithinaspartat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20842-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinaspartat; L-Ornithinaspartat; Ornithini aspartas; Ornithinum asparticum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ornithinaspartat	6	4	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	95,39	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Ornithinaspartat	1312030-01	21710	60	1506280
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018	22924	40	20161213*
Euro OTC	Ornithinaspartat	1611018-01	23198	40	20161213
Fagron	Ornithinaspartat	14A20-B07-296093	21694	45	1506279
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22599	40	20141110
Fagron	Ornithinaspartat	14I24-B04-307758	22600	40	20141110
Fagron	Ornithinaspartat	17I21-B05-342561	23864	40	1804455

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 305 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 396 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ornithinaspartat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ornithinaspartat	1711015	23899	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1805026	24125	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	1907037	24859	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	2201011	25959	40
Euro OTC	Ornithinaspartat	2201011	25959SI	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinaspartat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	305	0	133 396
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinaspartat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0328 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21694	21694	0,00	133,60
21710	21710	0,00	112,64
22599	21694	6,72	134,25
22600	21710	12,07	111,20
22924	22924	0,00	119,66
23198	21694	10,94	138,08
23864	23864	0,00	98,21

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ornithinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20389-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ornithinhydrochlorid; L-Ornithinhydrochlorid; Ornithini hydrochloridum; Ornithinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ornithinhydrochlorid	6	8	12

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Lysinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycin	88,36	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Ornithinhydrochl…	1307028-01	21622	120	20130813
Euro OTC	Ornithinhydrochl…	1605011	22573	40	20160601*
Euro OTC	Ornithinhydrochl…	1612009	22923	40	20170113*
Euro OTC	Ornithinhydrochl…	2001004	25084	40	20200123*
Euro OTC	Ornithinhydrochl…	2004018	25271	40	20200731*
Fagron	Ornithinhydrochl…	13A03-N05	20967	40	1403094

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 340 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1612009-01	23009	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1704006	23159	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1803018	24085	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	1906015	24810	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	2101021	25547	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	2103016	25598	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	2107018	25764	50
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	2201012	26042	40
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	2201012	26042SI	10

- 146 334 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 21 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*.
- 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
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`1014I-03475`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`1704006-01`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`1906015-01`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`2001004-01`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`2004018-01`	9
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`2101021-01`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`2103016-01`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`315E-03475`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`4712A-03475`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`516Q-03475`	1
Euro OTC	Ornithinhydrochlorid	`5217M-03475`	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	`13A03-N05`	1
Fagron	Ornithinhydrochlorid	`15A13-B03`	1

- 182 707 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 608 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ornithinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	340	0	146 334
Typ C	0	21	0	182 707

Die Substanz/Substanzgruppe *Ornithinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 71,4286 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20967	20967	0,00	206,29
21622	22573	3,15	205,85
22573	22573	0,00	205,92
22923	22923	0,00	206,13
25084	25084	0,00	207,15
25271	25271	0,00	205,43

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxalsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20458-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxalsäure; Acidum oxalicum cryst.; Kleesäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Oxalsäure	6	3	27

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
(S)-Milchsäure	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
L-Äpfelsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Salicylsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	83,86	–
⋮	⋮	⋮
Polymyxin-B-sulfat	>50	54,06
Colistinsulfat	>50	55,10
Natriumhyaluronat	>50	55,70
Bacitracin	>50	66,56
Riboflavin	>50	67,65
Amphotericin B	>50	78,41
Cyanocobalamin	>50	79,64
Tosylchloramid-Natrium	>50	105,98
Calciumglycerophosphat	>50	110,38
Scopolaminhydrobromid	>50	122,49
Calciumpantothenat	>50	125,10
Triamcinolon, mikronisiert	>50	133,80
Gelatine, weiß	>50	135,31
SyrSpend® SF Alka	>50	156,34
Weizenstärke	>50	156,86
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	160,42
Estriol	>50	161,43

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Reisstärke	>50	162,47
Estradiol-Hemihydrat	>50	164,68
Nystatin	>50	169,54
Selenhefe	>50	171,72
Fructose	>50	183,28
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	183,91
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	204,49
SyrSpend® SF pH4	>50	211,93
Kartoffelstärke	>50	219,63
Maisstärke	>50	269,27
Methylcobalamin	>50	277,32

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxalsäure	13353901	21042	40	20131029
Caelo	Oxalsäure	12212410	21066	40	1403223
Caelo	Oxalsäure	13353918	21774	60	20131029
Caelo	Oxalsäure	171140	23287	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	171140	23688	40	20170426*
Caelo	Oxalsäure	18202403	24428	40	1905160
Caelo	Oxalsäure	20000475	25207	40	20200313*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 150 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- 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	Oxalsäure	13353905	21453	60
Caelo	Oxalsäure	20003046	25623	40
Caelo	Oxalsäure	21004224	26007	40
Caelo	Oxalsäure	21004224	26007SI	10

- 146 524 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 27 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure*.
- 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	Oxalsäure	10383104	1
Caelo	Oxalsäure	11111703	1
Caelo	Oxalsäure	12147010	1
Caelo	Oxalsäure	12212406	1
Caelo	Oxalsäure	12212407	1
Caelo	Oxalsäure	12212411	1
Caelo	Oxalsäure	13195413	1
Caelo	Oxalsäure	13195414	1
Caelo	Oxalsäure	13353901	1
Caelo	Oxalsäure	13353905	3
Caelo	Oxalsäure	13353907	2
Caelo	Oxalsäure	13353910	1
Caelo	Oxalsäure	13353915	1
Caelo	Oxalsäure	14334703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxalsäure	15399901	1
Caelo	Oxalsäure	16050205	1
Caelo	Oxalsäure	16297401	1
Caelo	Oxalsäure	17114003	1
Caelo	Oxalsäure	17344503	1
Caelo	Oxalsäure	18196401	1
Caelo	Oxalsäure	4812U-01039	1
Caelo	Oxalsäure	7111808	1
Caelo	Oxalsäure	914E-01039	1
Caelo	Oxalsäure	Retest17111401	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Oxalsäure	20003046001	1
Caesar & Loretz GmbH	Oxalsäure	20000475004	1
Caesar&Loretz GmbH/ All…	Oxalsäure	13353920	1
Nachprüfung	Oxalsäure		1
sanacorp	Oxalsäure	11098213	1

- 182 696 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 593 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxalsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	150	0	146 524
Typ C	0	32	0	182 696

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxalsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 81,2500 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21042	21066	6,34	154,06
21066	21066	0,00	148,41
21774	21066	7,39	147,82
23287	23287	0,00	151,46
23688	23688	0,00	151,58
24428	24428	0,00	152,16
25207	25207	0,00	138,49

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxetacain**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`23686-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxetacain; Oxetacainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Oxetacain	5	1	13

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Clobetasolpropionat	112,49	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Oxetacain	APO10-160120	24104	40	1809415
Caelo	Oxetacain	172498	23686	40	20170925*
Caelo	Oxetacain	191134	24757	40	20190523*
Euro OTC	Oxetacain	2002021	25254	40	20200612*
Euro OTC	Oxetacain	2002020-01	25293	40	20200714

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 50 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Oxetacain	17249805	23916	50

- 146 624 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 30 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain*.

- 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
Caelo	Oxetacain	17249805	1
Caelo	Oxetacain	17249806	1
Caelo	Oxetacain	17249808	1
Caelo	Oxetacain	17249809	1
Caelo	Oxetacain	17249810	5
Caelo	Oxetacain	191134001	5
Caelo	Oxetacain	191134002	4
Caelo	Oxetacain	191134005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxetacain	191134007	1
Caelo	Oxetacain	19113401	6
Caelo	Oxetacain	19113402	8
Caelo	Oxetacain	91134002	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Oxetacain	19113402	1
Caesar & Loretz GmbH	Oxetacain	191134001	3
Caesar&Lorenz	Oxetacain	191134005	1
Euro OTC	Oxetacain	2002020-02	1
Kehr	Oxetacain	17249805	1

- 182 686 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 608 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxetacain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	50	0	146 624
Typ C	0	42	0	182 686

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxetacain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 85,7143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23686	23686	0,00	149,38
24104	24104	0,00	155,23
24757	24757	0,00	150,20
25254	25254	0,00	152,39
25293	24104	10,14	153,18

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxybuprocainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20958-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybuprocainhydrochlorid; Oxybuprocaini hydrochloridum; Oxybuprocainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Oxybuprocainhydrochlorid	6	3	15

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cinchocainhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybutyninhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prilocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pyridoxinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sotalolhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Tetracainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Estriol	119,11	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Oxybuprocainhydr…	13D16-N12	20958	40	1402060
Fagron	Oxybuprocainhydr…	13J24-B07-295015	21799	60	AR-15-FG-014812-02
Fagron	Oxybuprocainhydr…	13J24-B07-295015	21799SI	60	AR-15-FG-014812-02
Fagron	Oxybuprocainhydr…	15A26-B07-306787	21922	60	20150203
Fagron	Oxybuprocainhydr…	15A26-B07-306787	21922SI	60	20150203
Fagron	Oxybuprocainhydr…	17G21-B03-338576	23745	40	20170823
Fagron	Oxybuprocainhydr…	16L05-B06-334330	23752	40	20170113
Fagron	Oxybuprocainhydr…	19K04-B04-195510	25581	40	20191114

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	18F20-B02-355633	24580	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	20B13-B01-197691	25744	50
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	20I03-B06-202527	25940	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23719	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-334330	23720	40
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	20I03-B06-202527	25940SI	40

- 146 424 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 19 Spektren von 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 15 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxybuprocainhydrochlorid	14G21B02300384	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	12L19N01	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13C01-N01	4
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13h13-n05	2
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	13J24B07295015	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	15A26-B07	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-332495	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	18F20-B02-351233	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	18F20-B02-355633	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	19K04-B04-195511	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	3613N-07321	1
Fagron	Oxybuprocainhydrochlorid	4612M-03639	1
Klenk	Oxybuprocainhydrochlorid	3613M-07321	1
Phönix	Oxybuprocainhydrochlorid	16L05-B06-329642	1

- 182 709 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 606 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybuprocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	250	0	146 424
Typ C	0	18	1	182 709

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybuprocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20958	20958	0,00	140,93
21799	21799	0,00	119,11
21922	21799	11,25	134,98
23745	21799	17,74	141,21
23752	21799	20,57	143,55
25581	21799	16,21	138,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxybutyninhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20565-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxybutyninhydrochlorid; Oxybutynini hydrochloridum; Oxybutyninum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Oxybutyninhydrochlorid	6	3	62

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bromhexinhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Clobetasolpropionat	119,37	–
⋮	⋮	⋮
Prednicarbat, mikronisiert	>50	97,54
Levocarnitin	>50	102,79
Cyproteronacetat	>50	111,79
Capsaicin	>50	112,11
Natriumcitrat	>50	148,74
Tetracain	>50	239,53
Norethisteronacetat	>50	264,49
Chininhydrochlorid	>50	268,86
Alfatradiol	>50	293,54
Amitriptylinhydrochlorid	>50	313,67
Valin	>50	439,33
Pyridoxal-5-phosphat	>50	462,49
Methoxsalen	>50	468,81
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	483,55

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Heparin-Natrium	>50	550,17
Triclosan	>50	1637,87
Saccharose	>50	1699,29
Amifampridin	>50	1933,98

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Oxybutyninhydroc…	2005030	25351	40	20200911*
Euro OTC	Oxybutyninhydroc…	2010024	25457	40	20201201*
Fagron	Oxybutyninhydroc…	13H26-B03-290572	21543	60	AR-15-FG-002173-01
Fagron	Oxybutyninhydroc…	14A29-B09-293841	21704	45	20140227
Fagron	Oxybutyninhydroc…	14I16-B03-312059	22732	40	20141007
Fagron	Oxybutyninhydroc…	18K22-B01-359482	25059	40	20181217

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 265 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 436 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem †

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	12D24-N07	20565	40
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-321181	23268	40
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344347	23995	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 147 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 62 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid		3
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	APOH/043/2017-2018	2
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	APOH/067/2018-2019	2
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	APOH0122017201810B	2
Audor Pharma	Oxybutyninhydrochlorid	APOH0122017-2018-10B	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	129099	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-307322	4
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-318524	4
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-328916	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-333371	3
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18_B02_321181	2
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-321181	3
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-B03-328916	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03	2
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344348	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344350	1
Caelo	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-Bo3-344350	1
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-32891613	1
Fagro/Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	127979	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	129099	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	130563	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	13H26-B03-287325	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16_B03_300207	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300207	5
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14/16-B03-300209	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29_B09_307322	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14a29-b09-307322	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14A29-B09-307322	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	14I16-B03-300207	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05_B03_315221	5
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-b03-315220	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-315221	6
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	15F05-B03-318524	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-b03-333371	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	1607080	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-322538	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16A18-B02-326183	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-B03-328916	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-B03-329448	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16I23-B03-333371	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	16l23-b03-328916	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	170925O/16I23-B03-33	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344347	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344348	6
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-344350	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-345554	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-346964	4
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-347807	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12B03349624	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-349624	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-350471	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-351262	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A12B03352129	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18A23-B03-351262	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18K22-B01	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18K22-B01-358358	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18K22-B01-359482	6
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18K22-B01-363434	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	18K22-B01-363953	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	20K100-F04-375776	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	20K10-F04-375776	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	20K10-F04-375777	4
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	21G01-F05-379447	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	22032F004	3
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	F04-3757706	2
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	F04-3757707	1
Fagron	Oxybutyninhydrochlorid	OH/044/2020-2021	1
Noweda	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-347807	1
Noweda	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-351262	1
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	16/23-B03-328916	1
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-346964	1
Phoenix	Oxybutyninhydrochlorid	22032E005	2
Phönix	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-349624	1
Sanacorp	Oxybutyninhydrochlorid	18A12-B03-353049	1

- 182 581 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 555 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxybutyninhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	265	0	133 436
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	147	0	182 581

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxybutyninhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,7358 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 95,9184 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21543	21543	0,00	179,66
21704	25457	4,45	177,76
22732	21543	4,95	180,69
25059	25351	9,39	181,93
25351	25351	0,00	183,24
25457	25457	0,00	179,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Oxytetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20090-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Oxytetracyclinhydrochlorid; Oxytetracyclini hydrochloridum; Oxytetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Oxytetracyclinhydrochlorid	13	3	143

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Amitriptylinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chlortetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ciprofloxacinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Diphenhydraminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Doxycyclinhyclat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ephedrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Isoxsuprinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ketaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ornithinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybutyninhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Papaverinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylephrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vancomycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	57,72	–
⋮	⋮	⋮
Dequaliniumchlorid	>50	22,77

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Eosin gelblich	>50	60,48
Tannin	>50	86,96
Levothyroxin-Natrium	>50	119,85
Dithranol	>50	237,93
Benzoesäure	>50	280,90
Acetylsalicylsäure	>50	389,10
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	398,62

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Oxytetracyclinhy…	12130001	20847	40	20120530
Caelo	Oxytetracyclinhy…	12328103	21039	40	20121214
Caelo	Oxytetracyclinhy…	16077002	22503	40	AR-16-FG-011460-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1306022-02	21600	60	1507542
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1506037	21836	60	20150721*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1506037	21999	60	20150721*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025	22546	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025-01	22658	40	AR-16-FG-014422-01
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025	22669	40	20160609*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025-02	22839	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1602025-02	22846	40	20161021
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1701034	23137	40	20170314*
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	1701035-02	23970	40	20170314
Euro OTC	Oxytetracyclinhy…	2103010	25657	40	20210420*
Fagron	Oxytetracyclinhy…	13D08-N11	20848	60	20110131
Fagron	Oxytetracyclinhy…	15D29-B99-309066	21915	60	20150522

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 740 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*-. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.

- 132 961 Spektren aus insgesamt 2456 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	Oxytetracyclinhydrochlorid	173168	23786	40
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033	23971	40
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23226	40
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	20847†	20
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	23417	40

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 907 Spektren von 368 *Apo-Ident*-Kunden aus 159 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 142 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	3
	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
049	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
AHD	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316815	1
AHD	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	1
Alliance Healthcare	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205222-01	1
Alliance	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Apoident	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-01	1
apomix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
apomix	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077014	1
Bombastus	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290732	1
Bombastus	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316812	1
Bombastus	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316815	1
Bombastus	Oxytetracyclinhydrochlorid	180103301	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1/01034-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336507	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	11336510	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12091405	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12130001	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328103	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328104	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128003	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14128004	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301463	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060108	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	9
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	5
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603702	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16044007	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077001	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077002	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077003	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077007	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	7
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077009	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077011	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077012	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077015	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077016	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077017	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1607716	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	163406010	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340605	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340606	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340609	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	15
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340611	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340616	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	9
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1716819	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	6
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316806	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316809	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316811	4
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316812	3
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316815	6
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316816	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316819	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316820	2
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	21021305	1
Caelo	Oxytetracyclinhydrochlorid	5041402	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316815	2
Caesar & Loretz GmbH	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316815	1
Caesar & Loretz Hilden	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316815	1
Caesar u. Loretz/Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Caesar&Loretz GmbH	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	1
Caesar&Loretz	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	1
caesar	Oxytetracyclinhydrochlorid	16077008	2
Caleo/ Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340616	1
Caleo/ Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	1
Century Pharmaceuticals...	Oxytetracyclinhydrochlorid	10305038-OH	1
Ebert & Jacobi	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	2
EuRho/Alliance Health C...	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
EuRho/Alliance	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
EuRho/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	1
EuRho/Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT170302019	1
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	1
EuRho	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid		2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1011045-01	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	10305038	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	10305038-OH	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-01	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1111061-61	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	11701034-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	12050-28	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	120502802	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-02	14
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602201	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-01	24
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	14
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-03	5
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407011202	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	17
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	17
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	5
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-09	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-1	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15051507	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060109	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603701	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	31
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	32
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-03	18
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	15060377-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	16020228-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025_01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202501	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-01	23
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	160202502	4
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	54
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-1	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	162025-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170034-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	17010301	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170103401	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	51
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-0104915216	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-015415	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170103402	3
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	58
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170313OH/1602025-01	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	170612181	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	171034-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033	6
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033_02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	180103301	5
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	89
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01P-190311-2	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	180103302	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	55
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-1	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-22	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	181016183	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	2103010-01	18
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	2103010-02	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	21111815	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	28011505	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	375-18	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	513E-02865	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT150502056	1
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT160702059	2
Euro OTC	Oxytetracyclinhydrochlorid	YT170302019	1
Euro/ Jenne	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Euro/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Euro/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	170103	1
Euro/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Euro/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	181033-02	1
Eurp OTG/AllianceHealth...	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Fagro/Anzag	Oxytetracyclinhydrochlorid	14l22-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid		1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	3
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	12G10-N04	7
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	130602203	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13D08-N11	6
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13I26-N11	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33	4
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290730	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	2
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14/22-B01-301465	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301464	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14I22-B01-301465	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	14l22-B01-301463	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-308608	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-309066	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15D29-B99-309067	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15l16-b02-322907	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322907	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	15L16-B02-322908	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	4-49732A-2	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	912A-02865	1
Fagron	Oxytetracyclinhydrochlorid	C22H25CIN209	1
Fagropn	Oxytetracyclinhydrochlorid	13L19-B33-290731	1
Fiebig	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Finteler Apotheke	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	2
Gehe amax	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	3
Gehe amax	Oxytetracyclinhydrochlorid	150603737-03	1
Gehe amax	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Gehe amax	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	1
Gehe amax	Oxytetracyclinhydrochlorid	4-48969A	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12A26-N05	2
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	12g10-n04	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1306022-02	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-03	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	3
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
GEHE	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316805	1
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	3
Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	1
Ichthyol-Gesellschaft	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	2
L12	Oxytetracyclinhydrochlorid	12328107	1
L12	Oxytetracyclinhydrochlorid	16340610	1
L30	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Laborchemie Apolda/Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-02	1
Nachprüfung vom 23.07.	Oxytetracyclinhydrochlorid	91618269	1
Norbrook Lab.Ltd.	Oxytetracyclinhydrochlorid	1506037-01	2
Norbrook/Gehe	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701202	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	140701203	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Noweda	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-01	2
Phoenix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1602025-02	1
Phoenix	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316817	1
Phoenix	Oxytetracyclinhydrochlorid	3036	1
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1232814	1
Phönix Gotha	Oxytetracyclinhydrochlorid	1407012-02	1
Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1205028-01	1
Phönix	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-02	1
Puren Pharma GmbH / Lie…	Oxytetracyclinhydrochlorid	17316816	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Oxytetracyclinhydrochlorid	1701034-01	1
SANACORP	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	1
Yangzhou Liberty Pharma	Oxytetracyclinhydrochlorid	1801033-02	2

- 181 821 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 466 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Oxytetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	740	0	132 961
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	868	39	181 821

Die Substanz/Substanzgruppe *Oxytetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,1892 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	95,7001 % (> 95,3693 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20847	21999	30,16	122,95
20848	21836	26,67	102,20
21039	21600	16,06	186,44
21600	21600	0,00	185,51
21836	21836	0,00	107,96
21915	21836	63,57	102,83
21999	21999	0,00	143,13
22503	22503	0,00	141,27
22546	22546	0,00	130,35
22658	22658	0,00	128,36
22669	22669	0,00	130,41
22839	22669	35,87	132,16
22846	22669	15,01	129,95
23137	23137	0,00	145,16
23970	23137	37,72	144,77
25657	25657	0,00	181,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Palmitoylascorbinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21053-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Palmitoylascorbinsäure; Acidum palmitoylascorbinicum; Ascorbylis palmitas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Palmitoylascorbinsäure	6	3	181

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Estriol	85,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Fagron	Palmitoylascorbi…	13K04-N01	21053	40	1403226
Fagron	Palmitoylascorbi…	13C06-B40-291206	21665	60	20140306
Fagron	Palmitoylascorbi…	15F01-B99-309774	21851	60	20150615
Fagron	Palmitoylascorbi…	17E18-B06-335527	23520	40	20170606
Fagron	Palmitoylascorbi…	17E18-B06-335527	23520SI	40	20170606
Fagron	Palmitoylascorbi…	19D25-B04-361254	24665	40	20190517

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Palmitoylascorbi…	20L07-F01-375723	25583	40	20201223
Fagron	Palmitoylascorbi…	20L07-F01-375723	25583SI	40	20201223

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	23987	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	24098	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21G17-B04-213672	26058	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	23987SI	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	24098SI	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	24665SI†	40
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21G17-B04-213672	26058SI	40

- 146 394 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 534 Spektren von 241 *Apo-Ident*-Kunden aus 196 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 180 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525889	1
18J22-B03-525911	Palmitoylascorbinsäure	Fagron	1
Bionorica Ethics/ Noweda	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Bionorica Ethics/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	82275	2
Bionorica Ethics	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica ethics	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Bionorica EthicsGmbH/Sa…	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	77773	2
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	85532	2
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74736	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	74962	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	82275	1
Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	85532	1
Bombastus	Palmitoylascorbinsäure	525526	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16810-B04525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04324111	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16B-B04-525283	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525489	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	16l30-B03-525358	2
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-525632	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	2
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525720	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525721	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-355582	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	20I01-F04-52693	1
Caelo	Palmitoylascorbinsäure	K50264890	1
DSM Nutritional GmbH	Palmitoylascorbinsäure	20L07-F01-526513	1
Euro OTC	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	1
Euro OTC	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B0152632	1
Fagrin/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09525720	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure		7
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	10061708	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	137-66-6	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	13C06-B40-291206	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	14I03-N01	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15f01-b99-309774	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-52063	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525063	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525121	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	15F01-B99-525122	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03-329375	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16/30-B03-330625	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	1630-B03-525489	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525199	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525228	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16B10-B04-525283	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-326543	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-329375	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-330625	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-332623	5
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525358	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525380	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525425	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525426	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16I30-B03-525489	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	16L30-B03-332623	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17e18-b06	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17e18b06334914	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-335527	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-336731	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525514	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-5255225	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525524	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525525	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-525526	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04B01338484	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-338484	8
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04B01340474	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-340474	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17h04-b01-525632	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-525632	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18812-B09-525719	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18812-B09-525720	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18812-B09-525721	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	188B12-B09-525721	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10B03344364	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	22
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-525701	7
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B23-525701	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B-12-B09-001	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-348867	13
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-3488670092	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12B09525719	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525719	8
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525720	5
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525721	5
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18b12-B09-525799	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09525799	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525799	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525820	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525836	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525888	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-525889	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-52889	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-528899	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18I22-B03-525911	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18I22-B03-525967	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03	9
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03_525967	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18j22-b03-355582	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-355582	6
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-357638	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-361032	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-525911	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03525967	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-525967	5
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-526006	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-529967	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19/12-F02	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19112-F02-526151	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19-12F02	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	1912-F02-521699	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04	18
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19d25b04361254	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	23
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361255	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-362604	7
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526038	10
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526062	8
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526080	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526092	6
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19D25-Bo4-361254	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12-F02	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12-F02-364756	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12-F02-364765	8
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12F02526151	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12-F02-526151	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12-F02-526152	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12F02526170	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19I12-F02-526199	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19K12-K03	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19l12-F02	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	19O25-B04	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20/01-F04-373583	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20101-F04-526393	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17F02	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17-F02	13
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17F02368100	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17-F02-368100	18
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17-F02-526247	6
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17-F02-526273	8
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17-F02-526362	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20A17-FO2-526273	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20I01-04	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20I01-F04	6
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20I01-F04-373583	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20I01-F04-373584	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20I01-F04-526393	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20l01-F04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20L07-F01	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20l07-f01-375723	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20L07-F01-375723	6
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20LO-F01-375723	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21E10-F02	3
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21E10-F02-378353	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21E10-F02-526522	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21E10-F02-526524	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21G17-804	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	21G17-B04-213672	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	23061810	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	25/10/19Fr	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20I01-F04-373584	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	20LO7-F01-375723	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525426	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525489	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525524	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	525525	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	925749	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	A17-F02-368100	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	BO4-2136702	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	F01-3757203	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	F02-3681000	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	F02-3783503	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	Fagron	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K45532790	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K47747490	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K48951290	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K48951390	2
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K49421190	6
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K50642890	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K50642890/19D25-B04	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	K51125490	4
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	UQ90606133	1
Fagron	Palmitoylascorbinsäure	UQ91006215	5
Fangro/4	Palmitoylascorbinsäure	19I12F02364765	1
Fargon/GEHE	Palmitoylascorbinsäure	19/12-F02-364765	1
Fargon/Noweda	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-355582	1
Fargon/Sanacorp	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	1
Fargon	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	1
Fargon	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	1
Fargon	Palmitoylascorbinsäure	21E10-F02-526523	2
Fargon	Palmitoylascorbinsäure	21E10-F02-526625	1
Fiebig	Palmitoylascorbinsäure	20I01-F04-373584	1
Gehe	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09-348867	1
Gehe	Palmitoylascorbinsäure	19I12-F02	1
L12	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	16130-B03	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	17E18-B06-334914	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-357638	1
Merck	Palmitoylascorbinsäure	K50642890	1
Noweda / Fargon	Palmitoylascorbinsäure	20A17-F02-368100	1
Noweda 27.12.2019	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526062	1
Noweda	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-525697	1
Noweda	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-525943	1
Noweda	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-362604	1
Noweda	Palmitoylascorbinsäure	20A17-F02-368100	1
Noweda	Palmitoylascorbinsäure	K50642890	1
Noweda_22.01.2020	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-526038	1
PHOENIX 30.06.2014	Palmitoylascorbinsäure	UQ21206229	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Palmitoylascorbinsäure	18812-B09-525720	2
Phoenix	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09	2
Phoenix	Palmitoylascorbinsäure	18J22-B03-357638	1
Phönix/Bionorica	Palmitoylascorbinsäure	18A10-B03-344364	1
Phönix	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01-52632	1
PHÖNIX	Palmitoylascorbinsäure	18a10-B03-344364	1
Phönix	Palmitoylascorbinsäure	20101-F04-373583	1
Sanacorp	Palmitoylascorbinsäure	137-66-6	1
Sanacorp	Palmitoylascorbinsäure	17H04-B01	1
Sanacorp	Palmitoylascorbinsäure	18B12-B09	1
Sanacorp	Palmitoylascorbinsäure	19D25-B04-361254	2

- 182 194 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 427 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Palmitoylascorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	280	0	146 394
Typ C	0	525	9	182 194

Die Substanz/Substanzgruppe *Palmitoylascorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,3146 % (> 97,7528 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21053	21053	0,00	87,65
21665	21053	37,79	85,68
21851	21053	41,69	87,07
23520	21053	25,65	88,39
24665	21053	18,38	88,30
25583	21053	36,25	88,37

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pankreas-Pulver**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20976-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pankreas-Pulver; Pancreatinum; Pancreatis pulvis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Pankreas-Pulver	5	1	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lactose-Monohydrat	57,72	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pankreas-Pulver	13118902	20976	40	1402190
Caelo	Pankreas-Pulver	13395203	21481	60	20131218
Caelo	Pankreas-Pulver	161397	22482	60	20160527*
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	23757	40	20160527
Caelo	Pankreas-Pulver	16139708	23758	40	20160527
Caelo	Pankreas-Pulver	20002501001	25520	40	20200929

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pankreas-Pulver	173226	23797	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Pankreas-Pulver*.

- 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	Pankreas-Pulver	17322602	1
Caelo	Pankreas-Pulver	17322611	1

- 182 726 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pankreas-Pulver* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	2	0	182 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Pankreas-Pulver* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9004 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20976	20976	0,00	143,94
21481	22482	14,32	119,69
22482	22482	0,00	85,67
23757	22482	5,89	90,66
23758	22482	6,05	87,49
25520	22482	13,99	105,46

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 Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Papaverinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20481-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Papaverinhydrochlorid; Papaverini hydrochloridum; Papaverinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Papaverinhydrochlorid	3	2	15

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Doxylaminhydrogensuccinat	85,11	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Papaverinhydroch…	13324310	21735	60	20130920
Caelo	Papaverinhydroch…	123161	23054	40	20121127*
Caelo	Papaverinhydroch…	180876	25614	40	20180328*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 561 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid	163159	23053	40
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315911	23928	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 18 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Papaverinhydrochlorid		1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166105	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12166112	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	12316105	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	13324307	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	15160601	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	15160608	2
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315903	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315907	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	16315911	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	17358802	1
Caelo	Papaverinhydrochlorid	1817Q-02043	1
Fagron	Papaverinhydrochlorid	21F07-B09	2
GATT-KOLLER/PHOENIX	Papaverinhydrochlorid	2927/07131314	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	12166101	1
Phönix Gotha	Papaverinhydrochlorid	13324306	1

- 182 710 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 605 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Papaverinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	133 561
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	17	1	182 710

Die Substanz/Substanzgruppe *Papaverinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21735	23054	21,38	145,69
23054	23054	0,00	145,86
25614	25614	0,00	144,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Paracetamol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20972-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Paracetamol; Paracetamolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Paracetamol	8	3	42

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	127,68	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Paracetamol	15075706	22608	40	20150424
Caelo	Paracetamol	15075707	22822	40	20150424
Caelo	Paracetamol	191851	24889	40	20190827*
Caelo	Paracetamol	20001174	25629	40	20200624*
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	21598	60	20120123
Fagron	Paracetamol	13D30-N03	20972	40	1402271
Fagron	Paracetamol	13D16-N08	20973	40	1402296
Fagron	Paracetamol	13G23-N03	20974	40	1402297

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 340 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Paracetamol*.

- 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	Paracetamol	170284	23852	40
Caelo	Paracetamol	180830	24053	40
Euro OTC	Paracetamol	2003059	25144	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 87 Spektren von 42 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 42 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Paracetamol		1
Caelo	Paracetamol	10065102	1
Caelo	Paracetamol	10325020	1
Caelo	Paracetamol	11300108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Paracetamol	11300120	2
Caelo	Paracetamol	13082005	1
Caelo	Paracetamol	13082010	3
Caelo	Paracetamol	13082011	1
Caelo	Paracetamol	15075704	4
Caelo	Paracetamol	15075708	1
Caelo	Paracetamol	15217701	1
Caelo	Paracetamol	15217704	1
Caelo	Paracetamol	15217706	1
Caelo	Paracetamol	15217708	1
Caelo	Paracetamol	15217710	5
Caelo	Paracetamol	15217712	2
Caelo	Paracetamol	15245901	2
Caelo	Paracetamol	15245902	1
Caelo	Paracetamol	17028409	4
Caelo	Paracetamol	17028411	3
Caelo	Paracetamol	18018602	1
Caelo	Paracetamol	18018604	1
Caelo	Paracetamol	18083003	3
Caelo	Paracetamol	18083005	5
Caelo	Paracetamol	18083006	4
Caelo	Paracetamol	18083012	1
Caelo	Paracetamol	18083014	5
Caelo	Paracetamol	1814U-02045	1
Caelo	Paracetamol	1912M-02045	1
Caelo	Paracetamol	191851001	1
Caelo	Paracetamol	191851002	2
Caelo	Paracetamol	191851004	1
Caelo	Paracetamol	20001174002	2
Caelo	Paracetamol	20003925002	2
Caelo	Paracetamol	2815I-02045	1
Caelo	Paracetamol	5116I-02045	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Paracetamol	18083012	1
Caesar & Loretz GmbH	Paracetamol	18083006	1
Caesar & Loretz GmbH	Paracetamol	18083008	1
Caesar & Loretz Hilden	Paracetamol	18083006	1
Euro OTC	Paracetamol	1111024-01	1
Euro OTC	Paracetamol	1111024-02	1
Euro OTC	Paracetamol	17028409	1
Euro OTC	Paracetamol	2003059-01	1
Fagron	Paracetamol	13L16-B02-322725	1
Fagron	Paracetamol	17H17-B03	2
Fagron	Paracetamol	17H17-B03-359484	1
Fagron	Paracetamol	17H17-B03-367674	1
Jenne	Paracetamol	15245901	1
Nachprüfung	Paracetamol	15245901	2
Noweda	Paracetamol	18018602	2

- 182 641 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 577 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Paracetamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	85	2	182 641

Die Substanz/Substanzgruppe *Paracetamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,7011 % (> 94,2529 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20972	20972	0,00	198,91
20973	20973	0,00	198,07
20974	20974	0,00	215,39
21598	24889	8,76	197,62
22608	24889	8,11	195,81
22822	25629	8,26	199,36
24889	24889	0,00	204,00
25629	25629	0,00	202,19

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Patentblau V**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20469-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Patentblau V

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Patentblau V	6	1	14

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	58,86	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Patentblau V	12364206	21384	40	1508043
Caelo	Patentblau V	12364206	21385	40	20130110
Caelo	Patentblau V	13351803	21695	60	20131114
Caelo	Patentblau V	13351807	22387	40	1702362
Caelo	Patentblau V	190746	24731	40	20190425*
Caelo	Patentblau V	20000907	25212	40	20200604*
Caelo	Patentblau V	21002827	26118	40	20210923*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Patentblau V*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Patentblau V	16306902	23214	40
Caelo	Patentblau V	16306902	23215	40
Caelo	Patentblau V	21002827	26118SI†	20

- 146 574 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 51 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V*.

- 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.

†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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Patentblau V	11305302	1
Bombastus	Patentblau V	17034204	1
Caelo	Patentblau V	11305302	1
Caelo	Patentblau V	11305303	3
Caelo	Patentblau V	12364202	1
Caelo	Patentblau V	12364206	4
Caelo	Patentblau V	13351803	1
Caelo	Patentblau V	13351807	5
Caelo	Patentblau V	13351808	1
Caelo	Patentblau V	150602	1
Caelo	Patentblau V	15060204	2
Caelo	Patentblau V	16306904	4
Caelo	Patentblau V	17034204	8
Caelo	Patentblau V	17034207	6
Caelo	Patentblau V	17034210	4
Caelo	Patentblau V	19074603	6
Caelo	Patentblau V	2759	1
Caelo	Patentblau V	P-15051823/17034204	1
Caesar & Loretz GmbH	Patentblau V	19074603	1
Caesar & Loretz GmbH	Patentblau V	20000907006	2
Euro OTC	Patentblau V	17034210	1
GEHE	Patentblau V	17034207	1

- 182 672 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 604 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Patentblau V* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	100	0	146 574
Typ C	0	56	0	182 672

Die Substanz/Substanzgruppe *Patentblau V* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21384	21384	0,00	155,22
21385	21384	3,61	153,83
21695	22387	6,37	141,54
22387	22387	0,00	143,84
24731	24731	0,00	103,23
25212	25212	0,00	99,91
26118	26118	0,00	116,45

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenazon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22532-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenazon; Phenazonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Phenazon	6	4	3

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Econazol	Validierung mit Typ B-Spektren
Phenylbutazon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Propyphenazon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Midazolamhydrochlorid	96,32	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Phenazon	15415101	22576	40	20151215
Caelo	Phenazon	15415107	22827	40	20151215
Caelo	Phenazon	181347	24259	40	20180629*
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22532	40	AR-16-FG-011360-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenazon	13G16-B07-287172	22720	40	20130814
Fagron	Phenazon	15H28-B09-322944	24698	40	20150916
Fagron	Phenazon	21B23-B97-210607	25589	40	20210301

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenazon*.

- 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	Phenazon	170836	23302	40
Caelo	Phenazon	182565	24369	40
Caelo	Phenazon	21002059	25797	50
Caelo	Phenazon	21003237	25847	50

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Phenazon*.
- 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	Phenazon	17083601	1
Caelo	Phenazon	18061101	1
Caelo	Phenazon	181347001	1

- 182 725 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	3	0	182 725

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9002 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22532	22532	0,00	196,29
22576	22532	10,57	195,67
22720	22532	3,16	197,64
22827	22532	8,99	195,70
24259	24259	0,00	193,45
24698	22532	17,15	197,19
25589	22532	15,97	199,14

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pheniraminmaleat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20694-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pheniraminmaleat; Pheniramini maleas; Pheniraminum maleinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Pheniraminmaleat	5	3	37

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dithranol	93,81	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pheniraminmaleat	12200502	20694	40	1401559
Caelo	Pheniraminmaleat	15172702	22790	40	1908273
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1910024	24921	40	20191122*
Fagron	Pheniraminmaleat	13D24-N04	20928	40	20130530
Fagron	Pheniraminmaleat	18C21-B02-362029	24948	40	20180426

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pheniraminmaleat	173167	23821	40
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1109013-02	20756	40
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021	23384	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 83 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Pheniraminmaleat	12L04-N05	1
Anzag	Pheniraminmaleat	17316706	2
Caelo	Pheniraminmaleat	12352602	1
Caelo	Pheniraminmaleat	12352604	1
Caelo	Pheniraminmaleat	1235611	1
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-302272	1
Caelo	Pheniraminmaleat	14C25-B01-322989	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172704	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172708	1
Caelo	Pheniraminmaleat	15172711	1
Caelo	Pheniraminmaleat	173167001	1
Caelo	Pheniraminmaleat	173167002	2
Caelo	Pheniraminmaleat	173167003	1
Caelo	Pheniraminmaleat	17316702	1
Caelo	Pheniraminmaleat	17316705	1
Caelo	Pheniraminmaleat	17316706	3
Caelo	Pheniraminmaleat	17316707	1
Caelo	Pheniraminmaleat	17316708	1
Caelo	Pheniraminmaleat	9276210	1
Caesar & Loretz GmbH	Pheniraminmaleat	173167002	6
Cealo	Pheniraminmaleat	12352608	1
EuRO 14.11.2013 Phönix	Pheniraminmaleat	1209032-01	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1109013-01	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1209032-01	2
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-01	1
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1411044-02	3
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1701021-01	15
Euro OTC	Pheniraminmaleat	1910024-01	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12I06-N02	1
Fagron	Pheniraminmaleat	12L04-N05	3
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-292540	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-295293	3
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25b01307150	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14c25-b01-307150	1
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-307150	3
Fagron	Pheniraminmaleat	14C25-B01-328732	2
Fagron	Pheniraminmaleat	18C21-B02-351507	1
Fagron	Pheniraminmaleat	18C21-B02-357417	1
Noweda 28.08.2019	Pheniraminmaleat	15172714	1
Noweda	Pheniraminmaleat	1701021	1
Spangro_07.11.2018	Pheniraminmaleat	1701021-01	7
Supriya LifeScience Ltd...	Pheniraminmaleat	SLL/P/1213063	1
Supriya LifeScience Ltd...	Pheniraminmaleat	14C25-B01	1

- 182 645 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 583 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pheniraminmaleat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	82	1	182 645

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Pheniraminmaleat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,7952 % (> 95,1807 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20694	20694	0,00	151,44
20928	20694	13,28	153,67
22790	22790	0,00	147,93
24921	24921	0,00	153,38
24948	22790	23,72	140,41

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenylalanin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21661-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenylalanin; L-Phenylalanin; Phenylalaninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Phenylalanin	7	5	2

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Alanin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Amfetaminsulfat	86,72	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Phenylalanin	14088304	21661	60	1501656
Euro OTC	Phenylalanin	1212014-03	21681	60	20130111
Euro OTC	Phenylalanin	1704003	23173	40	20170425*
Euro OTC	Phenylalanin	1909032	24985	40	20191017*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Phenylalanin	2101031	25605	40	20210219*
Fagron	Phenylalanin	17B13-B03-343288	23936	40	20170309
Fagron	Phenylalanin	19J23-F10-366142	24951	40	20191127

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Phenylalanin	1409013-02	23024	40
Euro OTC	Phenylalanin	1808022	24198	40
Euro OTC	Phenylalanin	1907032	24846	40
Euro OTC	Phenylalanin	2006038	25306	40
Euro OTC	Phenylalanin	2105010	25711	50

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 13 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Phenylalanin	1409013-02	12
Euro OTC	Phenylalanin	1704003-02	1

- 182 715 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylalanin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	13	0	182 715

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylalanin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21661	21661	0,00	137,36
21681	21661	25,23	170,32
23173	23173	0,00	202,38
23936	21661	6,42	137,45
24951	21661	9,08	134,96
24985	24985	0,00	118,33
25605	25605	0,00	126,48

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenylbutazon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20447-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenylbutazon; Phenylbutazonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Phenylbutazon	7	4	12

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Phenazon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenytoin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Propyphenazon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Midazolamhydrochlorid	121,65	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Phenylbutazon	14057202	21379	40	20140321
Caelo	Phenylbutazon	161121	22471	60	20160331*
Euro OTC	Phenylbutazon	1305050-02	21605	60	AR-15-FG-005687-01
Euro OTC	Phenylbutazon	1507023	21855	60	20150805*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Phenylbutazon	1908013	24861	40	20190923*
Euro OTC	Phenylbutazon	2001046	25239	40	20200728*
Euro OTC	Phenylbutazon	2101032	25535	40	20210218*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Phenylbutazon	1604033	22563	40
Euro OTC	Phenylbutazon	1804018	24122	40
Euro OTC	Phenylbutazon	2107012	25830	50
Fagron	Phenylbutazon	18B21-B06-361114	24952	40
Euro OTC	Phenylbutazon	2107012	25830SI	10

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 11 *Apo-Ident*-Kunden aus 12 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 12 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenylbutazon	10262901	1
Caelo	Phenylbutazon	14099511	1
Caelo	Phenylbutazon	15218502	1
Caelo	Phenylbutazon	18063205	1
Euro OTC	Phenylbutazon	130505_01	1
Euro OTC	Phenylbutazon	170612PB/1604033-01	1
Euro OTC	Phenylbutazon	180401802	1
Euro OTC	Phenylbutazon	1804018-03	1
Euro OTC	Phenylbutazon	19091806	1
Euro OTC	Phenylbutazon	2001046-01	1
Fagron	Phenylbutazon	11H26-N02	1
Fagron	Phenylbutazon	13D30-N16	1

- 182 716 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 609 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylbutazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	12	0	182 716

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylbutazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21379	21605	5,20	214,42
21605	21605	0,00	209,32
21855	21855	0,00	212,71
22471	22471	0,00	211,28
24861	24861	0,00	219,02
25239	25239	0,00	218,64
25535	25535	0,00	221,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenylephrinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20567-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenylephrinhydrochlorid; Phenylephrini hydrochloridum; Phenylephrinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Phenylephrinhydrochlorid	8	3	79

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sotalolhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	134,13	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Phenylephrinhydr…	1704009	23394	40	20170524*
Euro OTC	Phenylephrinhydr…	2001012	25102	40	20200218*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Phenylephrinhydr…	2109007	25823	50	20211006*
Euro OTC	Phenylephrinhydr…	2202012	26039	40	20220310*
Fagron	Phenylephrinhydr…	12J19-B40-288254	21051	40	20131210
Fagron	Phenylephrinhydr…	14H13-B02-308438	21960	60	AR-16-FG-008920-01
Fagron	Phenylephrinhydr…	16A20-B07-317987	22388	40	AR-16-FG-013385-01
Fagron	Phenylephrinhydr…	20D01-F06-370692	25366	40	20200529

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 350 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 351 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 290 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	2010018	25455	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333878	23263	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	23267	40
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	2010018	25455SI	40
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	2109007	25823SI†	50
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	2202012	26039SI†	40
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	20D01-F06-370692	25366SI†	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 384 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 165 Spektren von 31 *Apo-Ident*-Kunden aus 84 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 79 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ALH	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-322159	1
Audor Pharma	Phenylephrinhydrochlorid	APP70-16017PE	1
Audor Pharma	Phenylephrinhydrochlorid	APP70-17001PE	2
Audor Pharma	Phenylephrinhydrochlorid	APP70-17011PE	1
Audor Pharma	Phenylephrinhydrochlorid	APP70-18008PE	1
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-308438	1
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-334819	1
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02_353092	1
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-349261	2
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-353092	1
Caelo	Phenylephrinhydrochlorid	18026008	1
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	1704009-01	1
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	2001012-01	1
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	2010018-01	1
Euro OTC	Phenylephrinhydrochlorid	2109007-01	2
Fagon	Phenylephrinhydrochlorid	20D01-F06-370690	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	10091504	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	1021402	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12031801	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12A03-N09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12C08-N17	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12g19-n04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12G19-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	12J19-B40-288253	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13A03-N09	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13B14-N03	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13G10-N04	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293844	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	13K25-B02-293845	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-02-309892	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299814	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-299816	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02299817	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02-299817	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13B02309892	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02-309892	4
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08-316796	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-233159	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-317987	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20B07322159	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A20-B07-323398	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	16A-B07-317987	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333878	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333879	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17c23-b04-333880	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-333880	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-334819	7
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17-H18-B02	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-345401	3
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-348065	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-349261	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-349262	4
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-353092	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H-18-B02-353092	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17-H18-B02-353092	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-353093	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02	4
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02-360768	9
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02-363037	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02-367069	4
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02-367673	11
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	198099-0004	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	19L06-B02-360768	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	19L06-B02-367069	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	20D01-F06	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	20D01-F06-370691	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	20D01-F06-370692	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	20D01-F06-373487	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	20G10-F09	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	21C04-F02	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	21C04-F02-377267	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	2-IL-D-0080117	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	B02-3676703	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	F06-3706900	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	F06-3706901	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	F06-3706902	1
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	PEH-170717	2
Fagron	Phenylephrinhydrochlorid	PEH-200305	1
Gatt-Koller	Phenylephrinhydrochlorid	330010164116	1
GEHE	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02	6
GEHE	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-345401	2
GEHE	Phenylephrinhydrochlorid	18L06-B02	3
Jenne	Phenylephrinhydrochlorid	14H13-B02	2
JENNE	Phenylephrinhydrochlorid	17H18-B02-339756	1
Nachprüfung	Phenylephrinhydrochlorid	123456	1
Noweda/Fargon	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-336301	4
Noweda	Phenylephrinhydrochlorid	12F01-N20	2
Phoenix	Phenylephrinhydrochlorid	15F09-B08	1
PHÖNIX	Phenylephrinhydrochlorid	17C23-B04-334819	1

- 182 563 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 540 Chargen von 712 weiteren Substan-

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenylephrinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	350	0	133 351
Typ B	0	290	0	146 384
Typ C	0	165	0	182 563

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenylephrinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2857 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 96,3636 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21051	21960	5,11	300,51
21960	21960	0,00	300,93
22388	22388	0,00	301,37
23394	23394	0,00	299,06
25102	25102	0,00	307,71
25366	21960	5,77	302,45
25823	25823	0,00	292,72
26039	26039	0,00	289,18

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Phenytoin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20949-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Phenytoin; Phenytoinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Phenytoin	4	3	3

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Phenylbutazon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	104,52	–
⋮	⋮	⋮
Thalidomid	>50	52,15
Saccharin-Natrium	>50	88,49
Propranololhydrochlorid	>50	109,54
Chinolingelb	>50	145,73
Atropinsulfat	>50	164,78
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	190,54
Calciumorotat-Dihydrat	>50	270,45
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	274,20
Kaliumsorbat	>50	388,97
Hydrocortison	>50	402,31
Aescin, wasserlöslich	>50	678,88

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Phenytoin	13G26-N02	20949	40	1401380
Fagron	Phenytoin	15E12-B05-312661	22271	45	20150519
Fagron	Phenytoin	18F01-B02-350492	24438	40	20180705
Fagron	Phenytoin	18F01-B02-350492	24693	40	20180705
Fagron	Phenytoin	19E14-B02	24818	40	20190722

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 205 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 496 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Phenytoin	12I07-N02	20678	40
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23110	40
Fagron	Phenytoin	17L22-B04-345861	23994	40
Fagron	Phenytoin	16C14-B06-325086	23377	40

- 146 514 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Phenytoin	`17L22-B04-345861`	1
Fagron	Phenytoin	`12C27N13`	1
Fagron	Phenytoin	`12I07-N02`	1
Fagron	Phenytoin	`13G26-N02`	1

- 182 724 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Phenytoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	205	0	133 496
Typ B	0	160	0	146 514
Typ C	0	4	0	182 724

Die Substanz/Substanzgruppe *Phenytoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0732 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20949	20949	0,00	321,92
22271	20949	18,37	322,12
24438	20949	7,92	321,43
24693	20949	5,61	322,91
24818	20949	7,28	321,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pilocarpinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21519-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pilocarpinhydrochlorid; Pilocarpini hydrochloridum; Pilocarpinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Pilocarpinhydrochlorid	6	4	40

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bromhexinhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Ofloxacin	52,47	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Pilocarpinhydroc…	12217319	21518	60	20120806
Caelo	Pilocarpinhydroc…	12217319	21519	60	1501660
Caelo	Pilocarpinhydroc…	171595	23337	40	20170606*
Caelo	Pilocarpinhydroc…	17124208	23371	40	20170607
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1305044-01	21629	60	20130725

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1305044-01	21629SI	60	20130725
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1603047	22553	40	20160429*
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1603047	22553SI	40	20160429*
Euro OTC	Pilocarpinhydroc…	1908008	24845	40	20190830*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 261 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 500 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.

- 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	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	191220	24762	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	2010012	25478	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217319	21518SI†	60
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171595	23337SI†	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	171242	23338SI	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	23371SI†	40
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	191220	24762SI	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012	24140SI	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1908008	24845SI†	40
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	2010012	25478SI	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 174 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 131 Spektren von 84 *Apo-Ident*-Kunden aus 44 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
1806012-01	Pilocarpinhydrochlorid	15198603	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217307	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12217316	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	12K07-N09	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	14239402	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	15198610	2
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	3
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17124208	4
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17236401	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	17332002	4
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	18138704	6
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	191220001	4
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	19122001	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	2211112032607	1
Caelo	Pilocarpinhydrochlorid	25051303	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge…	Pilocarpinhydrochlorid	191220001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Pilocarpinhydrochlorid	191220001	1
Caesar & Loretz GmbH	Pilocarpinhydrochlorid	191220001	1
Caesar & Loretz GmbH	Pilocarpinhydrochlorid	21001750003	2
EuRho/Noweda	Pilocarpinhydrochlorid	18060012-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1202031-02	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	13050-14-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	130504401	2
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	6
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-03	2
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-01	5
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	160304702	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	26
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012-01	10
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1806012-02	3

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	18CB02	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	19008008-01	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	190800	1
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	1908008-01	5
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	2010012-01	2
Euro OTC	Pilocarpinhydrochlorid	Euroo	1
Euro OTG	Pilocarpinhydrochlorid	1305044-01	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	13H24-N03	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	15B27-B03-309493	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	18A31-B05-346072	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	18A31-B05350799	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	18A31-B05-350799	6
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	20D14-B05-196754	1
Fagron	Pilocarpinhydrochlorid	350799	1
Gehe	Pilocarpinhydrochlorid	15198610	1
Gehe	Pilocarpinhydrochlorid	17124209	1
Gehe	Pilocarpinhydrochlorid	1806012-02	1
GEHE	Pilocarpinhydrochlorid	18138704	1
Phönix	Pilocarpinhydrochlorid	1603047-02	1
Sanacorp	Pilocarpinhydrochlorid	12217302	1
SourcetechQuimica/Noweda	Pilocarpinhydrochlorid		1

- 182 597 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 577 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pilocarpinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	500	0	146 174
Typ C	0	131	0	182 597

Die Substanz/Substanzgruppe *Pilocarpinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,8000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 95,4198 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21518	24845	22,39	59,68
21519	21519	0,00	64,77
21629	24845	6,35	64,01
22553	22553	0,00	68,23
23337	23337	0,00	70,28
23371	21519	7,14	63,87
24845	24845	0,00	64,46

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Poloxamer 407**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20540-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Poloxamer 407; Poloxamera

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Poloxamer 407	4	5	40

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Glycerolmonostearat, emulgierend	99,87	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Poloxamer 407	14196101	21652	60	AR-14-FG-013090-01
Caelo	Poloxamer 407	16242605	23257	40	20160915
Caelo	Poloxamer 407	20003669003	25509	40	20201117
Fagron	Poloxamer 407	14G17-B03-296866	21726	60	20140806

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	170486	23311	40
Caelo	Poloxamer 407	172921	23810	40
Caelo	Poloxamer 407	181607	24219	40
Caelo	Poloxamer 407	182636	24358	40
Caelo	Poloxamer 407	21001523004	25980	40
Caelo	Poloxamer 407	21001523004	25980SI	10

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 112 Spektren von 70 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 40 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	12286801	2
Caelo	Poloxamer 407	12286805	1
Caelo	Poloxamer 407	12286806	1
Caelo	Poloxamer 407	13133201	1
Caelo	Poloxamer 407	13133203	2
Caelo	Poloxamer 407	13133207	1
Caelo	Poloxamer 407	14196101	2
Caelo	Poloxamer 407	14196104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Poloxamer 407	14196105	1
Caelo	Poloxamer 407	14196108	2
Caelo	Poloxamer 407	14359501	1
Caelo	Poloxamer 407	15183102	2
Caelo	Poloxamer 407	15397802	5
Caelo	Poloxamer 407	16189301	1
Caelo	Poloxamer 407	16189302	4
Caelo	Poloxamer 407	16242601	3
Caelo	Poloxamer 407	16242605	3
Caelo	Poloxamer 407	162426056	1
Caelo	Poloxamer 407	17048601	4
Caelo	Poloxamer 407	17048606	2
Caelo	Poloxamer 407	17292101	2
Caelo	Poloxamer 407	18025101	13
Caelo	Poloxamer 407	18160702	8
Caelo	Poloxamer 407	18160704	3
Caelo	Poloxamer 407	182636001	3
Caelo	Poloxamer 407	18263601	4
Caelo	Poloxamer 407	18263605	3
Caelo	Poloxamer 407	18263607	4
Caelo	Poloxamer 407	20000294001	3
Caelo	Poloxamer 407	20003669003	4
Caelo	Poloxamer 407	21001523001	2
Caesar & Loretz GmbH/ P…	Poloxamer 407	18263601	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Poloxamer 407	18263607	1
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	15183102	1
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	182636002	3
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	18263601	1
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	18263607	1
Caesar & Loretz GmbH	Poloxamer 407	20000294001	1
Euro OTC	Poloxamer 407	15397802	1
Fagron	Poloxamer 407	12K23-N03	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-N01	1
Fagron	Poloxamer 407	13G29-NO1	1
Fagron	Poloxamer 407	15A26-B03-303503	1
Fagron	Poloxamer 407	315E-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	318A-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	5211Q-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	5315I-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	914I-07027	1
Fagron	Poloxamer 407	WPWI610C	1
Phonix	Poloxamer 407	12/13-N10	1
Sanacorp	Poloxamer 407	14196101	2

- 182 616 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 578 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Poloxamer 407* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 501
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	110	2	182 616

Die Substanz/Substanzgruppe *Poloxamer 407* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,2143 % (> 95,5357 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21652	21652	0,00	132,36
21726	21652	6,65	132,22
23257	21652	8,77	133,47
25509	21652	12,11	134,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Polymyxin-B-sulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20853-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Polymyxin-B-sulfat; Polymyxini B sulfas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Polymyxin-B-sulfat	13	11	61

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bacitracin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Gramicidin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Leucin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Neomycinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylalanin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Serin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Threonin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tyrothricin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Colistinsulfat	41,08	18,74
Bacitracin	45,18	19,45
Calciumpantothenat	60,25	21,15
⋮	⋮	⋮
Riboflavin	>50	34,05
Amphotericin B	>50	40,19
Cyanocobalamin	>50	56,34
Triamcinolon, mikronisiert	>50	63,28
Methylcobalamin	>50	65,81
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	70,86
Nystatin	>50	72,28

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Calciumglycerophosphat	>50	78,43
Gelatine, weiß	>50	79,60
Selenhefe	>50	86,02
Estradiol-Hemihydrat	>50	88,20
Estriol	>50	91,82
Scopolaminhydrobromid	>50	99,65
Natriumhyaluronat	>50	116,01
Tosylchloramid-Natrium	>50	121,11
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	122,95
SyrSpend® SF Alka	>50	138,77
Reisstärke	>50	169,34
Oxalsäure	>50	242,95
Maisstärke	>50	262,75
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	269,06
SyrSpend® SF pH4	>50	318,15
Kartoffelstärke	>50	391,82
Fructose	>50	402,37
Weizenstärke	>50	409,48

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	153501	22451	60	20160318*
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	181154	24407	40	20180507*
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	21094	40	20130829
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	21329	40	1411033
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	21584	60	20130612
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	21980	60	AR-16-FG-005387-01
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016	22542	40	20160509*
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	2101014	25597	40	20210331*
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13C12-N02	20853	40	1402691
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	21258	40	1410347
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13I13-N05	21595	45	AR-15-FG-001516-01
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296722	21957	60	20140708
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-314364	22323	60	20150902

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 625 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.

- 133 076 Spektren aus insgesamt 2456 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 580 Spektren von 15 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	191131	24752	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1701010	23012	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1707013	23554	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1802006	23953	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1807004	24143	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1811022	24494	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1906002	24779	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1911021	25088	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	2006009	25317	40
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13E06-N12	20912	40
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	22A21-B03-218149	26144	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	20904	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	2006009	25317SI	40
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	2101014	25597SI†	40
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	22A21-B03-218149	26144SI	20

- 146 094 Spektren aus insgesamt 2908 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 179 Spektren von 126 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 61 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Healthcare	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	1
apo-ident/Gehe/24,50	Polymyxin-B-sulfat	1807004-01	1
Biotika/Noweda	Polymyxin-B-sulfat	200317	1
Bombastus	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1102013-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	3
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287953	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	150725	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	15350101	7
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	15350101P-190311-3	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1604016-01	3
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04-319432	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	170101001	3
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1802006-01	2
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	1802006-011	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	18115406	1
Caelo	Polymyxin-B-sulfat	18115410	1
cealo	Polymyxin-B-sulfat	16c01-b04-319432	1
EuRho	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
EuRho	Polymyxin-B-sulfat	1807004-01	1
EuRho	Polymyxin-B-sulfat	2006008-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	11091419	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1202039-02	4
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1304033-03	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-01	3
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	140601202	3
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1406012-02	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	150500501	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505005-01	6
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1505505-01	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016-01	2
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1604016-02	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	170101001	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	13
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	10
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	180200601	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1802006-01	8
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1807004-01	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1811022-01	6
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1906002-01	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	1911021-01	3
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	2006009-01	5
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	2101014-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	23051502	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	25101201	1
Euro OTC	Polymyxin-B-sulfat	28041730	1
Euroo/Phoenix	Polymyxin-B-sulfat	1304033-02	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	12G13-N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13/13-N05	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13G05-N06	2
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-287954	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	13H28-B02-293470	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	140822	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14F04-B03-296721	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	14H12-B06-304727	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	15H14-B01-315692	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04-319432	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16C01-B04-322012	3
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	16G21-B03-333808	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	170621	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	17H23-B01-344840	2
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	18B28-B04-355722	2
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	19/11-F01-368351	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	19A23-B01-361158	3
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	19A23-B01-362121	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	20B21-F08-373930	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	2517M-03315	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	3518A-03315	1
Fagron	Polymyxin-B-sulfat	912A-03315	1
Fargon/Phoenix	Polymyxin-B-sulfat	17H23-B01-344840	1
Fiebig	Polymyxin-B-sulfat	1807004-01	1
Gatt-Koller	Polymyxin-B-sulfat	17H23B01344840	1
Gehe	Polymyxin-B-sulfat	170101001	1
GEHE	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Noweda 03.08.2019	Polymyxin-B-sulfat	18115406	1
Phoenix	Polymyxin-B-sulfat	1807004-01	1
Phoenix	Polymyxin-B-sulfat	2006009-01	1
Phönix/Euro	Polymyxin-B-sulfat	1505005-010	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1202039-01	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1701010-01	1
Phönix	Polymyxin-B-sulfat	1707013	1
Rondell Apotheke	Polymyxin-B-sulfat	121161	1
Sanacorp	Polymyxin-B-sulfat	1707013-01	1

- 182 549 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 555 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Polymyxin-B-sulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	625	0	133 076
Typ B	0	580	0	146 094
Typ C	0	176	3	182 549

Die Substanz/Substanzgruppe *Polymyxin-B-sulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0400 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9655 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,3240 % (> 96,6480 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20853	20853	0,00	47,95
21094	21980	6,61	56,35
21258	21258	0,00	47,11
21329	21329	0,00	50,55
21584	21980	12,82	58,60
21595	21595	0,00	65,06
21957	22451	4,67	61,54
21980	21980	0,00	58,40
22323	25597	8,23	61,21
22451	22451	0,00	65,15
22542	22542	0,00	47,79
24407	24407	0,00	45,18
25597	25597	0,00	58,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Povidon 25, löslich**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20684-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Povidon 25, löslich; Povidon K 25; Povidonum 25, solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Povidon 25, löslich	12	6	49

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Povidon-Iod	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 11

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Povidon-Iod	29,36	21,78
Progesteron, mikronisiert	70,23	–
⋮	⋮	⋮
Fusidinsäure	79,18	67,88
Ubidecarenon	>50	124,35

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Povidon 25, lösl…	12032714	20684	40	1402437

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon 25, lösl…	14142103	21378	40	AR-15-FG-000596-01
Caelo	Povidon 25, lösl…	16307808	23255	40	AR-17-FG-015299-02
Caelo	Povidon 25, lösl…	180276	24044	40	20180202*
Caelo	Povidon 25, lösl…	191752	24746	40	20190717*
Caelo	Povidon 25, lösl…	191276	24754	40	20190517*
Caelo	Povidon 25, lösl…	20000212	25194	40	20200313*
Caelo	Povidon 25, lösl…	20003415	25624	40	20201116*
Caelo	Povidon 25, lösl…	21003749	26003	40	20220203*
Fagron	Povidon 25, lösl…	12E22-N05	20770	40	1411537
Fagron	Povidon 25, lösl…	13J21-N02	22731	40	AR-16-FG-019116-01
Fagron	Povidon 25, lösl…	15C12-B02-323006	23265	40	1710348

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 480 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 133 221 Spektren aus insgesamt 2457 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	172091	23619	40
Caelo	Povidon 25, löslich	180766	24245	40
Caelo	Povidon 25, löslich	181820	24246	40
Caelo	Povidon 25, löslich	182383	24291	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	183000	24396	40
Caelo	Povidon 25, löslich	192500	24899	40
Caelo	Povidon 25, löslich	21003749	26003SI[†]	20

- 146 414 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 97 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 52 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
21001192005	Povidon 25, löslich	21001192005	1
Alliance	Povidon 25, löslich	16307808	1
Alliance	Povidon 25, löslich	17209106	1
Alliance	Povidon 25, löslich	18112201	1
Audor Pharma	Povidon 25, löslich	18112201	1
Caelo	Povidon 25, löslich	12032714	1
Caelo	Povidon 25, löslich	12376301	1
Caelo	Povidon 25, löslich	13323407	2
Caelo	Povidon 25, löslich	14142103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14142109	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14207508	3
Caelo	Povidon 25, löslich	14207511	4
Caelo	Povidon 25, löslich	14207515	1
Caelo	Povidon 25, löslich	14207517	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15013721	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383101	3
Caelo	Povidon 25, löslich	15383102	1
Caelo	Povidon 25, löslich	15383103	2
Caelo	Povidon 25, löslich	16051101	2
Caelo	Povidon 25, löslich	16051102	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051104	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051108	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16051110	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307802	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307808	1
Caelo	Povidon 25, löslich	163078085328	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307809	5

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Povidon 25, löslich	16307811	1
Caelo	Povidon 25, löslich	16307812	1
Caelo	Povidon 25, löslich	17209103	1
Caelo	Povidon 25, löslich	17209104	3
Caelo	Povidon 25, löslich	17209110	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18024602	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18027602	3
Caelo	Povidon 25, löslich	18112201	3
Caelo	Povidon 25, löslich	18182002	2
Caelo	Povidon 25, löslich	18238302	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18300002	2
Caelo	Povidon 25, löslich	18300003	1
Caelo	Povidon 25, löslich	18300006	1
Caelo	Povidon 25, löslich	19175202	1
Caelo	Povidon 25, löslich	19175204	2
Caelo	Povidon 25, löslich	20000212001	4
Caelo	Povidon 25, löslich	20000212005	2
Caelo	Povidon 25, löslich	20003415001	1
Caelo	Povidon 25, löslich	20003606003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge…	Povidon 25, löslich	20001927003	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	18112201	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	18238302	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	18300002	2
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	18300006	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	19127604	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	20000212005	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	20001927003	2
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	20003415001	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	20003415004	2
Caesar & Loretz GmbH	Povidon 25, löslich	20003606001	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Povidon 25, löslich	18300002	1
Fagron	Povidon 25, löslich	11276509T0	1
Fagron	Povidon 25, löslich	15C12-B02-327866	1
Fagron	Povidon 25, löslich	24701988Q0	1
GEHE	Povidon 25, löslich	18112201	1
Gehe	Povidon 25, löslich	18300002	1
Sanacorp	Povidon 25, löslich	32470709T0	1

- 182 631 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 570 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon 25, löslich* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	480	0	133 221
Typ B	0	260	0	146 414
Typ C	0	89	8	182 631

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon 25, löslich* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	91,7526 % (> 88,6598 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20684	20684	0,00	30,80
20770	20770	0,00	52,19
21378	21378	0,00	29,36
22731	22731	0,00	159,05
23255	23255	0,00	31,31
23265	23265	0,00	68,02
24044	24044	0,00	35,76
24746	24746	0,00	107,54
24754	24754	0,00	129,03
25194	25194	0,00	133,10
25624	25624	0,00	159,25
26003	26003	0,00	149,42

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Povidon-Iod**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20472-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Povidon-Iod; Povidonum iodinatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Povidon-Iod	13	5	47

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Povidon 25, löslich	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 11

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Povidon 25, löslich	46,84	28,97
Fusidinsäure	59,89	59,89
⋮	⋮	⋮
Ubidecarenon	>50	136,37

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Povidon-Iod	13337205	21466	60	20131021
Caelo	Povidon-Iod	15234101	23252	40	AR-17-FG-015433-02

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Povidon-Iod	15234109	23256	40	20150717
Caelo	Povidon-Iod	182385	24234	40	20180917*
Caelo	Povidon-Iod	20003244	25659	40	20210106*
Euro OTC	Povidon-Iod	1501029-01	21777	60	20150211
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009	21908	60	20150918*
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	23906	40	20160708
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007	24118	40	20180525*
Euro OTC	Povidon-Iod	1905008	24770	40	20190628*
Euro OTC	Povidon-Iod	2001048	25122	40	20200320*
Euro OTC	Povidon-Iod	2003030	25240	40	20200707*
Euro OTC	Povidon-Iod	2009042	25433	40	20201022*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 580 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.

- 133 121 Spektren aus insgesamt 2456 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Povidon-Iod	180763	24261	40
Caelo	Povidon-Iod	192297	24879	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	22675	40
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007	23435	40
Euro OTC	Povidon-Iod	2202017	26044	40
Euro OTC	Povidon-Iod	2202017	26044SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 148 Spektren von 53 *Apo-Ident*-Kunden aus 51 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod*.

- 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
Audor Pharma	Povidon-Iod	2009042-01	1
BASF, Noweda	Povidon-Iod	1110013-02	1
Basf/Sanacorp	Povidon-Iod	180500701	1
Caelo	Povidon-Iod	1110013-02	1
Caelo	Povidon-Iod	11168607	1
Caelo	Povidon-Iod	11168612	1
Caelo	Povidon-Iod	12072605	1
Caelo	Povidon-Iod	12153106	2
Caelo	Povidon-Iod	12153110	2
Caelo	Povidon-Iod	12153116	2
Caelo	Povidon-Iod	12153119	2
Caelo	Povidon-Iod	1407032-01	1
Caelo	Povidon-Iod	14195810	2
Caelo	Povidon-Iod	15121402	1
Caelo	Povidon-Iod	15234101	1
Caelo	Povidon-Iod	15234109	1
Caelo	Povidon-Iod	15442405	1
Caelo	Povidon-Iod	17028102	2
Caelo	Povidon-Iod	18025301	1
Caelo	Povidon-Iod	1805007-01	1
Caelo	Povidon-Iod	18076308	1
Caelo	Povidon-Iod	1905008-01	1
Caelo	Povidon-Iod	19061302	1
Caelo	Povidon-Iod	192297004	4
Caelo	Povidon-Iod	20003244001	4
Caelo	Povidon-Iod	20003244004	1
Caelo	Povidon-Iod	21001575002	2
Caelo	Povidon-Iod	21001575004	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon-Iod	18076308	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon-Iod	19075003	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon-Iod	192297003	1
Caesar & Loretz GmbH	Povidon-Iod	20003244001	4
Caesar & Loretz GmbH	Povidon-Iod	2003244001	1
EuRho/Noweda	Povidon-Iod	1606026-02	5
EuRho	Povidon-Iod	2003030-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	110013-02	1
Euro OTC	Povidon-Iod	111001302	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1110013-02	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Povidon-Iod	130901001	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1401029-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1407032-01	5
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1509009-02	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1603023-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1606026-02	8
Euro OTC	Povidon-Iod	1704007-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007-01	7
Euro OTC	Povidon-Iod	1805007-02	6
Euro OTC	Povidon-Iod	190500801	1
Euro OTC	Povidon-Iod	1905008-01	19
Euro OTC	Povidon-Iod	2001048-01	1
Euro OTC	Povidon-Iod	2003030-01	7
Euro OTC	Povidon-Iod	2009042-01	2
Euro OTC	Povidon-Iod	2009042-02	3
Euro OTC	Povidon-Iod	8051808	1
Euro OTC	Povidon-Iod	G4208BPZ0	2
Euro/ Jenne	Povidon-Iod	1606026-02	4
Euroo/Phoenix	Povidon-Iod	G3115BPZ0	1
Euroo/Sana	Povidon-Iod	1501029-01	3
Fagron	Povidon-Iod	1110013-02	1
Noweda	Povidon-Iod	G0354BPZ0	1
ph euro	Povidon-Iod	19050080-01	1
Phönix	Povidon-Iod	1110013-02	1
Stumpf	Povidon-Iod	11168612	1

- 182 580 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 571 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Povidon-Iod* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	580	0	133 121
Typ B	0	208	2	146 464
Typ C	0	139	9	182 580

Die Substanz/Substanzgruppe *Povidon-Iod* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9655 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,0476 % (> 97,6190 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	93,9189 % (> 91,8919 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21466	21908	7,69	49,85
21777	21908	6,57	51,95
21908	21908	0,00	59,42
23252	23252	0,00	56,50
23256	23252	15,23	53,04
23906	21908	11,69	47,15
24118	24118	0,00	162,11
24234	24234	0,00	49,77
24770	24770	0,00	52,82
25122	25122	0,00	46,84
25240	25240	0,00	49,24
25433	25433	0,00	49,54
25659	25659	0,00	48,21

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prasteron**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20703-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prasteron; Prasteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prasteron	19	11	98

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Estradiolvalerat	86,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-M	23931	40	1805404
Audor Pharma	Prasteron	APZDHAC17003MD	24412	40	20180119
Audor Pharma	Prasteron	APZDHAC18004D	24430	40	1906523
Euro OTC	Prasteron	1102036-01	20703	40	1404310
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824	60	20150629*
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506	30	20160301*
Euro OTC	Prasteron	1704012	23389	40	20170529*
Euro OTC	Prasteron	1707014	23695	40	20170829*
Euro OTC	Prasteron	1710035	23868	40	20171212*
Euro OTC	Prasteron	1712014	23893	40	20180115*
Euro OTC	Prasteron	1907045	24853	40	20190905*
Euro OTC	Prasteron	1809009	24966	40	20191111*
Euro OTC	Prasteron	1910025	24967	40	20191111*
Euro OTC	Prasteron	2001038	25091	40	20200302*
Euro OTC	Prasteron	2102004	25537	40	20210224*
Euro OTC	Prasteron	2101011	25568	40	20210224*
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287175	20960	40	1404309
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917	60	20150814
Fagron	Prasteron	16L13-B01-330724	23865	40	20161228

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 790 Spektren von 19 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 19 verschiedenen Chargen.

- 132 911 Spektren aus insgesamt 2450 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 700 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-1MD	23932	40
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147	40
Euro OTC	Prasteron	1805018	24137	40
Euro OTC	Prasteron	1809010	24318	40
Euro OTC	Prasteron	1901030	24453	40
Euro OTC	Prasteron	1901031	24454	40
Euro OTC	Prasteron	2005008	25152	40
Euro OTC	Prasteron	2005007	25153	40
Euro OTC	Prasteron	2201038	25955	40
Euro OTC	Prasteron	2203004	26100	30
Fagron	Prasteron	18C12-B01-347633	23990	40
Euro OTC	Prasteron	1506011	21824SI†	60
Euro OTC	Prasteron	1602018	22506SI†	40
Euro OTC	Prasteron	1702025	23147SI	40
Euro OTC	Prasteron	1809009	24323	40
Euro OTC	Prasteron	2201038	25955SI	10
Euro OTC	Prasteron	2203004	26100SI	20
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	21917SI†	60

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 145 974 Spektren aus insgesamt 2906 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 174 Spektren von 50 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prasteron*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 98 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Prasteron	10050051/1P	1
Audor Pharma	Prasteron	AP11040002P	2
Audor Pharma	Prasteron	AP5103540P	1
Audor Pharma	Prasteron	APTDHAC17003-MD	3
Audor Pharma	Prasteron	APZDHA16003-M	1
Audor Pharma	Prasteron	APZDHAC17003-MD	3
Caelo	Prasteron	1412028-01	1
Caelo	Prasteron	15A15-B40-307323	1
Caelo	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Caelo	Prasteron	16I02-B02-326485	1
Caelo	Prasteron	16l02-B02-326485	2
EuRho/Noweda	Prasteron	2101011-02	1
EuRho	Prasteron	1311002-01	1
Euro OTC	Prasteron	1203010-01	1
Euro OTC	Prasteron	1306021-01	3
Euro OTC	Prasteron	1311002-01	2
Euro OTC	Prasteron	1401040-01	1
Euro OTC	Prasteron	1409004-01	4
Euro OTC	Prasteron	1412028	1
Euro OTC	Prasteron	1412028-01	4
Euro OTC	Prasteron	1506011-01	4
Euro OTC	Prasteron	1602018-01	5
Euro OTC	Prasteron	1602018-02	2
Euro OTC	Prasteron	1702025	3
Euro OTC	Prasteron	170202501	1
Euro OTC	Prasteron	1702025-01	7
Euro OTC	Prasteron	1704012-01	1
Euro OTC	Prasteron	18050118-01	1
Euro OTC	Prasteron	1805018-01	4
Euro OTC	Prasteron	1809009-01	1
Euro OTC	Prasteron	1809009-03	4
Euro OTC	Prasteron	180901001	1
Euro OTC	Prasteron	1809010-01	4
Euro OTC	Prasteron	1901030-01	1
Euro OTC	Prasteron	1901030-02	1
Euro OTC	Prasteron	190103101	1
Euro OTC	Prasteron	1901031-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prasteron	1901031-02	1
Euro OTC	Prasteron	2001038-01	1
Euro OTC	Prasteron	2005007-01	1
Euro OTC	Prasteron	2005008-01	7
Euro OTC	Prasteron	2081302	1
Euro OTC	Prasteron	2101011-02	2
Euro OTC	Prasteron	2101011-03	1
Euro OTC	Prasteron	22021306	1
Euro OTC	Prasteron	23021711	1
Euro OTC	Prasteron	26031506	1
Euro OTC	Prasteron	30041509	1
Euro OTC	Prasteron	4091511	1
Euro OTC	Prasteron	5101849	1
Euro OTC	Prasteron	9215-4/09	1
Euro OTC	Prasteron	DHEA150801-1	1
Euro OTC	Prasteron	T03-04/1412028-01	1
Euro OTC	Prasteron	XPC0263	1
Euro OTC	Prasteron	ZDHAC18002	1
Fagron	Prasteron	12C26-N09	1
Fagron	Prasteron	12G04-N19	2
Fagron	Prasteron	12K30-N06	3
Fagron	Prasteron	13J10-B02	1
Fagron	Prasteron	13J10-B02-287177	1
Fagron	Prasteron	1421-B03-300211	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02	1
Fagron	Prasteron	14c18b02293602	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293602	1
Fagron	Prasteron	14C18-B02-293606	1
Fagron	Prasteron	14C18-Bo2-293603	1
Fagron	Prasteron	14h12b05-297723	1
Fagron	Prasteron	14H12-B05-297727	2
Fagron	Prasteron	15A15-B40-307323	1
Fagron	Prasteron	15G14-B07-310827	1
Fagron	Prasteron	15I18-B09-316798	1
Fagron	Prasteron	16B19-B04-318665	2
Fagron	Prasteron	16B19-B04-322246	2
Fagron	Prasteron	16IO2-B02-326485	2
Fagron	Prasteron	16J26-B03-327602	1
Fagron	Prasteron	16L13-B01-332104	1
Fagron	Prasteron	17D11-B10-336395	1
Fagron	Prasteron	18B02-B02-345147	1
Fagron	Prasteron	18B13-B09_346424	1
Fagron	Prasteron	18C12	1
Fagron	Prasteron	18E15-B03-350802	2
Fagron	Prasteron	19061304	1
Fagron	Prasteron	19G10-B02-365017	2
Fagron	Prasteron	19G10-B02-365018	1
Fagron	Prasteron	19G10-B02-365154	2
Fagron	Prasteron	19G10-B02-365155	1
Fagron	Prasteron	20123-F03-374815	2
Fagron	Prasteron	20C25-U03-005782	1
Fagron	Prasteron	21G13-F03-380169	1
Fagron	Prasteron	27071705	1
Fagron	Prasteron	7013260004	1
Fagron	Prasteron	701326-0005	1
Fagron	Prasteron	C04-140804(M)	1
Fagron	Prasteron	DHEA160802	1
Fagron	Prasteron	DHEA190504	2
Fagron	Prasteron	DHEAA150401-1	1
Fagron	Prasteron	DHEAH200604W	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Prasteron	16B19-B04-318665	1
Fragon	Prasteron	12G04-N19	1
Gall Pharma	Prasteron	16/02-B02	1
Gehe	Prasteron	2005007-01	2
Gehe	Prasteron	2102004-02	1
Haihang Industry	Prasteron	20130816	4
Haihang	Prasteron	20130507	1
Kögl	Prasteron	1803108	1
Nachprüfung	Prasteron	120022	1
NWM Shandong Northwest ...	Prasteron	PST151207	1
Ph.Eur/AHD	Prasteron	1809009-03	1
PROQUINA	Prasteron	1602018_02	1
Sanacorp	Prasteron	1805018-01	1

- 182 554 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 522 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prasteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	790	0	132 911
Typ B	0	700	0	145 974
Typ C	0	172	2	182 554

Die Substanz/Substanzgruppe *Prasteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2405 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,8506 % (> 97,1264 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20703	20703	0,00	152,29
20960	20960	0,00	145,79
21824	21824	0,00	145,76
21917	25091	27,31	145,81
22506	22506	0,00	155,04
23389	23389	0,00	109,42
23695	23695	0,00	121,97
23865	23695	41,97	136,76
23868	23868	0,00	112,63
23893	23893	0,00	134,41
23931	23931	0,00	140,96
24412	23893	6,94	133,48
24430	24430	0,00	116,32
24853	24853	0,00	142,46
24966	24966	0,00	145,95
24967	24967	0,00	149,98
25091	25091	0,00	149,29
25537	25537	0,00	148,41
25568	25568	0,00	150,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednicarbat, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20196-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednicarbat, mikronisiert; Prednicarbatum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prednicarbat, mikronisiert	11	13	397

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	65,03	–
⋮	⋮	⋮
Oxybutyninhydrochlorid	>50	62,48
Levocarnitin	>50	148,31
Capsaicin	>50	151,03
Natriumcitrat	>50	164,53
Cyproteronacetat	>50	190,57
Norethisteronacetat	>50	225,76
Tetracain	>50	281,34
Amitriptylinhydrochlorid	>50	310,39
Chininhydrochlorid	>50	334,69
Heparin-Natrium	>50	426,51
Alfatradiol	>50	517,75
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	550,81
Valin	>50	610,76
Pyridoxal-5-phosphat	>50	614,53
Methoxsalen	>50	625,63
Saccharose	>50	1689,42
Amifampridin	>50	2068,29
Triclosan	>50	2125,43

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednicarbat, mi…	13119402	20832	60	1501576
Caelo	Prednicarbat, mi…	13119402	20833	60	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi…	13119402	20833SI	30	20130517
Caelo	Prednicarbat, mi…	13372404	21368	50	AR-15-FG-007941-02
Caelo	Prednicarbat, mi…	13372404	21369	49	20131119
Caelo	Prednicarbat, mi…	13372404	21369SI	33	20131119
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1302033-02	21610	60	1509286
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1507011	21858	60	20150730*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1601058	22366	45	20160223*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	1601058	22366SI	31	20160223*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	2001031	25119	40	20200331*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	2009018	25401	40	20200930*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	2103017	25609	40	20210408*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	2103017	25609SI	38	20210408*
Euro OTC	Prednicarbat, mi…	2204014	26084	40	20220511*
Fagron	Prednicarbat, mi…	12D27-N04	20700	40	20120509
Fagron	Prednicarbat, mi…	12D27-N04	20700SI	48	20120509
Fagron	Prednicarbat, mi…	14A27-B02-291256	21572	60	AR-16-FG-011442-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 824 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 132 877 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 960 Spektren von 31 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 13 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447	60
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21001161001	25928	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558	30
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	23887	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005	24134	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015	24320	40
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023	24633	40
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160874	22447SI	30
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	170138	23040SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	23845SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204	23848SI	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21001161001	25928SI	36
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011	21858SI†	15
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	22558SI	25
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012	22703SI	28
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022	22860SI	27
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022	23540SI	19
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	23887SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005	24134SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015	24320SI	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023	24633SI	32
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2001031	25119SI†	27
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2009018	25401SI†	25
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2204014	26084SI†	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	21572SI†	36

- 145 714 Spektren aus insgesamt 2903 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 2717 Spektren von 796 *Apo-Ident*-Kunden aus 413 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 396 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AEP	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191430	3
AHC	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
AHC	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	1
AHC	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-01	1
AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	1
AHL	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	2
Anzag	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Apo-ident/Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
apomix	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	2
apomix	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	2
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	1
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Bombastus	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert		2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	118194105	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	121223613	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12123610	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1213608	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1220218/17220407	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383301	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	12383309	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119401	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13119402	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13224406	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372410	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372411	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	13372419	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295797	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1517E-03595	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	13
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181404	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181408	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181409	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	22
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446302	13
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446303	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1544630306	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446304	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446305	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	12
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-310847	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B-321005	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160500	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	160701201	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1608710	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087401	13
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	22
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087411	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16087412	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16987410	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322733	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330977	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-332958	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	14
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17013805	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014001	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014003	28
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014005	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17014006	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1704003	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1704005	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220401	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220406	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220407	46
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1722040716J27-B01-33	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	172204075515	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	47
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17220410	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1722401	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	173156	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315603	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	38
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	27
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315606	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315607	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	45
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17315611	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	177220407	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-339079	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17j04B05346113	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	180101301	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1814112	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1819104	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194101	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194103	11

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	56
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	77
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194112	9
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	42
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194116	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194117	20
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18194194	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18197115	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18294103	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-350264	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-352560	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355726	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355727	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051601	54
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	43
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1905-1602	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051603	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19051604	8
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	191122608	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19122602	15
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19122604	50
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19122608	51
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1922604	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	1922608	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	19G09-B01-194722	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2(18194104)	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	200000609004	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20000360007	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	200003660006	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	200003660007	3
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20000609001	14
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	48
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20000609006	9
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20000609008	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	26
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2000060904	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2000360009	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20003660004	8
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20003660005	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20003660006	9
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20003660007	18
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	200036600078	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20003660008	14
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20003660009	18
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2000366005	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2000366006	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2000366009	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20006069006	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2000609004	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2001031-01	4
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2003660007	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-01	5
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-02	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	201372	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21000991001	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21000991002	11
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21000991003	6
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21000991004	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21000991005	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21001161001	8
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21001161006	2
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21001161008	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2100161001	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2100161006	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2100161007	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2100991003	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	21990000022000	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	23051819	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	23082013A	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2748	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	2790	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	3(19051602)	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	3267	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	3272	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	3302	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	3438	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	6090092	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	718A-03595	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	9764897	1
Caelo	Prednicarbat, mikronisiert	C0333/1111070	2
Caeol/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	1
Caeol/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	1
Caeol/Phornix	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	1
Caesar & Lorenz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19051601	1
Caesar & Lorenz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Prednicarbat, mikronisiert	18194112	1
Caesar & Loretz GmbH Sa...	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	19122602	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19122604	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	20000609006	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	1
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Prednicarbat, mikronisiert	18194117	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Prednicarbat, mikronisiert	21001161006	2
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Prednicarbat, mikronisiert	19122604	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Prednicarbat, mikronisiert	20003660004	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Prednicarbat, mikronisiert	21000991002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Prednicarbat, mikronisiert	21001161001	4
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Prednicarbat, mikronisiert	19122602	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Prednicarbat, mikronisiert	20003660007	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194103	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	11
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	10
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	18194117	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19051601	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	9
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19122602	3
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19122604	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	19122608	7
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	14
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20000609006	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	10

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20003660004	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20003660005	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20003660006	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20003660007	6
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20003660008	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20003660009	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	21000991002	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	21000991003	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	21000991005	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	21001161001	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	21001161004	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	2
Caesar & Loretz Hilden/...	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Caesar & Loretz Hilden	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	1
Caesar & Loretz Hilden	Prednicarbat, mikronisiert	19122608	2
Caesar & Loretz Hilden	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	2
Caesar & Loretz Hilden	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-01	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Prednicarbat, mikronisiert	19051602	1
Caesar & Loretz/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Caesar & Loretz/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	20003660005	1
Caesar und Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	17220406	1
caesar&loretz GmbH,AHC,...	Prednicarbat, mikronisiert	16087408	1
Caesar&Loretz GmbH/ San...	Prednicarbat, mikronisiert	19122604	1
Caesar&Loretz GmbH	Prednicarbat, mikronisiert	20003660006	1
caesar&loretz,Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15181411	1
caesar&loretz	Prednicarbat, mikronisiert	18149103	1
Caesar/Ebert	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	1
Caleo/ Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-341872	1
Cealo/GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	1
Cealo/Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Cealo/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	15546306	1
cealo	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06-303465	1
Celo	Prednicarbat, mikronisiert	1687408	1
Defektur	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	1
E und J, 22.07.2016	Prednicarbat, mikronisiert	15446306	2
EuRho / Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	4
EuRho/ AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
EuRho/ AHD	Prednicarbat, mikronisiert	1805005	1
EuRho/ NOWEDA	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
EuRho/ NOWEDA	Prednicarbat, mikronisiert	2001031-01	1
EuRho/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	2
EuRho/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	1
EuRho/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	200901801	1
EuRho/Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	2
EuRho/Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	2001031-01	1
EuRho	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Euro OCT / Krieger	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-01	6
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert		2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1302033-02	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	13224402	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	13372403	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1501033-02	4
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-02	4
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	5
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1605001-01	9
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	9

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609011-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	160902	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	160902201	3
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	20
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	170702201	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	39
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1707022201	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180101301	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	32
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805001-01	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180500501	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	26
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-02	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015001	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	180901501	4
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	36
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-02	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355726	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	190023-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1902012-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	190302301	2
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	64
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	19032023-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	190741607	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	20001031-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	20009018-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	200103101	3
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2001031-01	69
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	200901-01	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	200901801	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-01	82
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-012x	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-02	9
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	2103017-01	10
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	B01-2035804	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	B05-2016409	1
Euro OTC	Prednicarbat, mikronisiert	PNC101/0720	1
Euro Pharma/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Euro/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1609022-01	1
Euro/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	1
Euro/Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	1
Euro/Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	2
Euro/Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
Euro	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
EuRoh/ Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355726	2
Fagr	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-352560	2
Fagro/Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	1
Fagro/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	19G09-B01-194724	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert		1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	10J04-N10	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12B20-N06	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12D27-N04	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	12H20-N07	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13/23-N04	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13372408	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13C25-N06	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13c25-no6	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-N01	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-No1	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13F11-NO1	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-N03	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13I23-N04	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	13l23-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14a27-b02-291256	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	17
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291258	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295793	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295796	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-295797	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14B13-B31-291255	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06_303465	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16-B06-303465	14
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	14J16B06303466	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15/22-B04-316799	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-30816	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03308161	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308161	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-308162	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15D15-B03-309682	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15E14-B03-355726	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15g10-b02-310848	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-310848	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-311819	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	15J-B04-316799	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16/27B01-332958	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16/27-B01-332958	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160314PC	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160518P	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16087410	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	160902201	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	1612-B01-325758	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18/B01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16A18-B01-322732	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-325758	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-327344	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-32827	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-328270	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01-330093	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16G09-B01-194722	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27b01330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16j27-b01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	12
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330977	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-332958	13
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	16J28-B01-330976	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17104-805-343934	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17220407	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	174J04-B05-343935	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335531	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17c27-b01-339079	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-339079	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-326113	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-340570	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-341872	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17j04-b05-343934	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343935	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04b05-346113	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	17Jo4B05343934	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B17-B01-347486	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-01-347486	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-01-350264	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01_347486	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-0001	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-346748	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-347486	19
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-350264	11
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-351177	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-03-352631	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14B03-352560	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-352560	7
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-35260	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-352631	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18e14-b03-355726	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355726	10
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E-14-B03-355726	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355727	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	18J27-B01-332958	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	194722	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19E14	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191430	19
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191431	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19G09-B01	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19G09-B01-194722	15
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19G09-B01-194724	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B04-197550	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16B07197550	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07197550	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-197550	13
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-197552	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-197555	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-20137002	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-201371	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-201372	12
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-197550	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-197552	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-201372	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	19J19-B07-197550	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20/18-B05-201649	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20003660007	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	2001031-01	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12-196767	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12-1975501	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12-197551	8
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12-197553	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12-197556	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20G23-B06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20G23-B06-200202	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20I18-B05	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20I18-B05-2016409	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20I18-B05-201649	9
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	20I8-B05-201649	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	21a11-801-203584	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	21A11-B01	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	21A11-B01-201650	5
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	21A11-B01-201651	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	21A11-B01-2035804	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	21A11-B01-203584	11
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	21F07-B17-216553	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	2762	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	29091807	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	2OG23-B06-200074	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	3251	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	4111706	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	701867	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	701867-0001	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	7061303	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	8081403	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9E04-N02	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	9G14-N06	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	B01-2035804	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	B05-2016409	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	B06-2002002	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	B07-2013702	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	B12-1975501	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	htzthh	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	na1668m	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NA2374M	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0555M13I23-N04	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NT0780M	2
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NU0823M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NUO823M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NV2209M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NW0396M	1
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NX1422M	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NX1925M	3
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NX2297M	6
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	NZ1045M	4
Fagron	Prednicarbat, mikronisiert	PNC102/1020	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon/Phoenix 05.06.18	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	1
Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	1
Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01_325758	1
Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	21A11-B01-203584	2
Farmabios S.p.A/AHD	Prednicarbat, mikronisiert	20000609006	1
Fiebig Palapharm	Prednicarbat, mikronisiert	20000609004	1
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	1
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	1
Fiebig	Prednicarbat, mikronisiert	20003660009	1
Fragon/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	NZ1845M	1
Fragron	Prednicarbat, mikronisiert	NV0485M	1
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	1507011-01	1
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	15G10-B02-314082	1
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-316799	1
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	1
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	2
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-350264	1
Gehe amax	Prednicarbat, mikronisiert	20003660005	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	12B14-N02	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13G05-n03	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	13123-N04	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318930	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-321005	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1601058-01	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1605001-01	2
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	3
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	17315607	2
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	5
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1809015-01	4
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	18194103	4
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	1
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	18194116	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	3
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19032301	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19051601	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19122604	2
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19G09-B01	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19G09-B01-194722	2
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	20003660004	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	20G23-B06	2
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	21000991005	3
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	21A11-B01	3
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	21F07-B17	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	2OG23-B06-200202	1
GEHE	Prednicarbat, mikronisiert	7529666	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	B01-2016500	1
Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	C0333/1170101	1
Hedinger/ Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	15181403	1
Hedinger	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	2
Hepart	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	1
JENNE	Prednicarbat, mikronisiert	17220406	2
JENNE	Prednicarbat, mikronisiert	17315603	1
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	18194105	1
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	19J16-B07-197552	1
Jenne	Prednicarbat, mikronisiert	P2019/91	1
Kehr/Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
Kehr/Fargon	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-350264	2
Kehr	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Klenk	Prednicarbat, mikronisiert	17014003	1
Kriegeram 29.06.2018	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	1
Newchem / Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-355726	1
Newchem / Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191430	1
Newchem / Gehe	Prednicarbat, mikronisiert	B07-2013702	1
Newchem spa/Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	14A27-B02-291256	1
Newchem Spa/Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	16E12-B01	1
Newchem/ AHD	Prednicarbat, mikronisiert	19122602	1
Newchem/Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	20I18-B05	1
NEWCHEM	Prednicarbat, mikronisiert	19E14-B01-191430	2
Noweda 17.11.17	Prednicarbat, mikronisiert	17220407	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	15446301	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17013804	2
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17315609	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-346113	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	1801013-01	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	1805005-01	1
Noweda	Prednicarbat, mikronisiert	20000366007	1
Nowerda	Prednicarbat, mikronisiert	17J04-B05-343934	1
Nowerda	Prednicarbat, mikronisiert	18B27-B01-347486	1
Nowerda	Prednicarbat, mikronisiert	18E14-B03-352560	1
Phoenix 7.02.2020	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	1323N04	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-b01-332958	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	3
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	17C27-B01-335530	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-02	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	19122602	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	2
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	20003660007	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3070	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3089	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3097	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3106	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3119	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3208	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3239	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3363	1
Phoenix	Prednicarbat, mikronisiert	3408	1
Phönix Gotha	Prednicarbat, mikronisiert	17220408	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	15J22-B04-318528	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	16J27-B01-330976	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	18194104	2
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
PHÖNIX	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	20003660005	2
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	20003660007	2
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	2001031-01	4
PHÖNIX	Prednicarbat, mikronisiert	21001161001	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	210301701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	2103017-01	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	3134	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	3154	1
Phönix	Prednicarbat, mikronisiert	3185	1
Sanacop	Prednicarbat, mikronisiert		3
Sanacorp, 01.03.17, 21,...	Prednicarbat, mikronisiert	1687410	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	11L23-N07	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	1707022-01	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	17315604	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	17315605	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	18194115	1
sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	1903023-01	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	20000609009	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	20A-21-B12-197551	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	20A21-B12-197553	1
Sanacorp	Prednicarbat, mikronisiert	B05-2016409	1
Sino Phyto	Prednicarbat, mikronisiert	13224401	1
Sonnenberg-Apotheke	Prednicarbat, mikronisiert	1607012-01	1
Symbiotica	Prednicarbat, mikronisiert	2103017-01	1
Symbiotika	Prednicarbat, mikronisiert	2009018-01	1

- 180 011 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 213 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednicarbat, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	824	0	132 877
Typ B	0	960	0	145 714
Typ C	0	2699	18	180 011

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednicarbat, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2718 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,3750 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3375 % (> 99,2271 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20700	21572	30,05	204,71
20832	20832	0,00	191,35
20833	20832	2,36	190,46
21368	21368	0,00	156,78
21369	21368	2,70	157,28
21572	21572	0,00	202,26
21610	21610	0,00	167,37
21858	21858	0,00	197,84
22366	22366	0,00	149,44
25119	25119	0,00	212,79
25401	25401	0,00	210,57
25609	25609	0,00	210,75
26084	26084	0,00	204,64

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolon Hydrogensuccinat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20838-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon Hydrogensuccinat; Prednisolon Hemisuccinat; Prednisoloni hydrogenosuccinas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolon Hydrogensuccinat	3	2	10

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Hydrocortisonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Methylprednisolonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonpivalat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Estriol	81,24	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prednisolon Hydr…	2011003	25644	40	20201223*
Fagron	Prednisolon Hydr…	13D16-N11	20956	40	1509250
Fagron	Prednisolon Hydr…	14G29-B07-304733	22652	40	1701370
Fagron	Prednisolon Hydr…	14G29-B07-304733	22723	40	20140825

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	20838	40
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-344778	24058	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 16 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat*.
- 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	Prednisolon Hydrogensuccinat	12A20-N11	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11B05328275	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-305533	1
Caelo	Prednisolon Hydrogensuccinat	19081502	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	12L14-N04	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	14G29-B07-304733	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15c11-B05338297	1
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-338297	2
Fagron	Prednisolon Hydrogensuccinat	15C11-B05-344778	5
Phönix	Prednisolon Hydrogensuccinat	13H24-N04	1

- 182 712 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 610 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon Hydrogensuccinat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	16	0	182 712

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon Hydrogensuccinat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20956	20956	0,00	83,54
22652	22652	0,00	81,24
22723	22652	3,22	82,88
25644	25644	0,00	84,06

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolon, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20773-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolon, mikronisiert; Prednisolonum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolon, mikronisiert	14	6	373

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cholesterol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrocortisonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Methylprednisolonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonpivalat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pregnenolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	46,51	–
Natriumcromoglicat	160,62	–
⋮	⋮	⋮
Methylprednisolon	>50	46,92
Triamcinolonacetonid	>50	70,64
Betamethason, mikronisiert	>50	93,44
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	>50	94,51
Dexamethason	>50	98,60
Tyrothricin	>50	127,83
Gramicidin	>50	160,22

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolon, mik…	12324202	20773	40	20121113
Caelo	Prednisolon, mik…	12324226	21303	39	1411271
Caelo	Prednisolon, mik…	13343105	21449	60	1411232
Caelo	Prednisolon, mik…	154000	22435	60	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik…	154000	22435SI	59	20160225*
Caelo	Prednisolon, mik…	161343	22467	60	20160601*
Caelo	Prednisolon, mik…	161343	22467SI	44	20160601*
Caelo	Prednisolon, mik…	15400002	22783	40	20160225
Caelo	Prednisolon, mik…	15400002	22783SI	40	20160225
Caelo	Prednisolon, mik…	20001355	25192	40	20200528*
Caelo	Prednisolon, mik…	20001355	25192SI	40	20200528*
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1212021-02	21604	60	1411270
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1212021-02	21604SI	48	1411270
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1501047-01	21849	60	AR-15-FG-015509-01
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1501047-01	21849SI	30	AR-15-FG-015509-01
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1607011	22709	40	20160818*
Euro OTC	Prednisolon, mik…	1607011	22709SI	40	20160818*
Euro OTC	Prednisolon, mik…	2104012	25688	50	20210504*
Euro OTC	Prednisolon, mik…	2104012	25688SI	50	20210504*
Fagron	Prednisolon, mik…	13H07-B02-285592	21660	60	20130909
Fagron	Prednisolon, mik…	13H07-B02-285592	21660SI	60	20130909
Fagron	Prednisolon, mik…	14I10-B03-302263	22651	40	20141020
Fagron	Prednisolon, mik…	14I10-B03-302263	22651SI	40	20141020
Fagron	Prednisolon, mik…	16C15-B01-320761	22803	40	20160407
Fagron	Prednisolon, mik…	16C15-B01-320761	22803SI	36	20160407

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1176 Spektren von 25 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.
- 132 525 Spektren aus insgesamt 2455 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 462 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005	24602	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	2003019	25243	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	20855	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	21451SI	60
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343	22467SI†	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777	23846SI	38
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020	23180SI	21
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005	24602SI	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	2003019	25243SI	40
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	23260SI	20

- 146 212 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2241 Spektren von 749 *Apo-Ident*-Kunden aus 398 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 373 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H. 05.03.13 ek: 14,08EUR	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
AHD/EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	160711-01	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
AHD	Prednisolon, mikronisiert	17277706	1
anzag	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Anzag	Prednisolon, mikronisiert	20004564003	1
apo-Ident/ Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	K04120190707	1
apomix	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332930	1
Apotheke Mildenau	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	3
Berkel AHK	Prednisolon, mikronisiert	13343115	1
Bomastus / Alliance Hea...	Prednisolon, mikronisiert	16134305	1
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	1
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	2
Bombastus	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert		2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196604	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196606	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196611	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196622	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196625	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196626	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	10196627	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	11/26-N04	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	121202102	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171301	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171302	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171303	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12171306	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12185702	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324202	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324203	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324204	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324205	13
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324207	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324213	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324216	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324217	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324219	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324220	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324221	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	12324226	7
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234205	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1234556	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1250216	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	133414	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343101	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343104	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343105	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343106	8
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343111	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343112	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343113	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343114	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343115	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13343116	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1410B03302265	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	150104701	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055101	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15055102	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1511011	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	152006105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206101	9
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206102	19
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206103	10
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206105	8
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206106	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15206108	14
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400001	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400002	20
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400003	28
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400004	25
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15400010	6
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1540003	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16034301	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1613414	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343001	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134301	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134302	19
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134303	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	161343032	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134305	18
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134306	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134308	12
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134310	34
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134314	25
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134314/2120418	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134315	25
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16134316	22
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316421	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01_320761	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-324942	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17020-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1702020-03	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172277710	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727702	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727704	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727710	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727716	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727718	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727720	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727723	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1727770	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	172777002	26
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277702	12
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277703	15
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277704	38
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277706	18
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277710	13
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277711	22
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277714	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277716	40
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277718	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277719	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277720	23
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17277723	14
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	177277703	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17f07-b05	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17F07B05341574	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	18138113	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348041	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348540	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-354523	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355631	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	19081504	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20001355001	4
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20001355002	8
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20001355003	8
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20004564001	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20004564002	3
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20004564003	14
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20004564005	11
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20004564006	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20004564009	5
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	20021303	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	21003654002	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	21E04-B02-215330	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	2413Q02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	3344	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	411092-1-P	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4513U2105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	4712I-02105	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	60367086	2
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	702020-01	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	9193501	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	k04c20121219	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	NEPL160202	1
Caelo	Prednisolon, mikronisiert	NEPL180603	1
Caesar & Lorenz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	172777002	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolon, mikronisiert	172777002	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolon, mikronisiert	17277720	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolon, mikronisiert	17277720	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH&/ ...	Prednisolon, mikronisiert	17277718	2
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Prednisolon, mikronisiert	17277720	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Prednisolon, mikronisiert	172777002	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	17277710	3
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Prednisolon, mikronisiert	17277711	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Prednisolon, mikronisiert	20004564005	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Prednisolon, mikronisiert	17277710	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Prednisolon, mikronisiert	17277711	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Prednisolon, mikronisiert	20001355002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Prednisolon, mikronisiert	17277720	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Prednisolon, mikronisiert	20001355003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Prednisolon, mikronisiert	B09-1977207	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Prednisolon, mikronisiert	17277723	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Prednisolon, mikronisiert	20001355002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Prednisolon, mikronisiert	20004564003	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324205	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	15206101	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	172777002	8
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	172777004	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277702	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277704	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277706	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277710	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277711	7
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277716	10
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277718	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277720	9
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	17277723	6
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20001355002	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20001355003	6
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20004564002	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20004564003	5
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20004564005	8
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20004564008	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20004564009	2
Caesar & Loretz Hilden/...	Prednisolon, mikronisiert	17277723	1
Caesar & Loretz Hilden	Prednisolon, mikronisiert	17277711	1
Caesar & Loretz Hilden	Prednisolon, mikronisiert	17277716	1
Caesar & Loretz Hilden	Prednisolon, mikronisiert	20001355003	1
Caesar & Loretz	Prednisolon, mikronisiert	20001355002	2
Caesar u. Loretz/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	16134301	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1
Caesar/Lorenz	Prednisolon, mikronisiert	12324204	1
Caesar+ Loretz GmbH	Prednisolon, mikronisiert	20004564003	1
Caleo/Jenne 28.04.22 20...	Prednisolon, mikronisiert	20004564006	1
Caolo- Noweda	Prednisolon, mikronisiert	15206103	1
Cealo/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1526108	1
Cealo	Prednisolon, mikronisiert	16134305	2
Cealo	Prednisolon, mikronisiert	17277703	1
Celo/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1727703	1
CVH/Jenne	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09	1
Ebert & Jacobi	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	2
EuRho/AHD	Prednisolon, mikronisiert	1702020-03	1
EuRho/Jenne	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	2
EuRho/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-01	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
EuRho	Prednisolon, mikronisiert	190500501	1
Euro Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1702020-03	1
Euro OCT/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert		1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1012012-02	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-02	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	10
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	110805504	4
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	17
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	118055-04	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	12021-03	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121021-01	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202101	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	30
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121202102	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	27
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1212021-03	40
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	121221-03	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1314Q2105	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	13343104	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302263	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104701	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	26
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	17
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501047-03	5
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104743	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	150104747-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	15010477-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1501074-02	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	15400010	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	41
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16134308	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16134316	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-329686	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202001	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	53
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202002	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	48
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-03	24
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202-03	3
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1702020-30	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	170202201	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	172020-03	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	190500-01	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	19050005-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005_01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	190500501	4
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	77
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005-02	22
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	1905005-0P-191223-5	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	190500t-02	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	2003019-01	24
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	2104012-01	2
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	30042014B	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	501047-01	1
Euro OTC	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1
Euro/ Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	121202103	1
Euro/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Euro/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	190500501	1
Euro/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	190500502	1
Euro/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Euro/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	1
euroct/gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
euroct/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
Europharm/Otto	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	5
europharma	Prednisolon, mikronisiert	1002001240	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert		1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	10J04-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11D13-N05	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11G22-N08	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	11J26-N04	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12324216	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12c22-N05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12D30-NO4	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-N03	10
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	12K14-NO3	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	130F-N04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13343106	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13DE15-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E13-N06	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	16
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-NO6	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13G03-B09	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B020	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285590	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285593	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13H7-B02-285590	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	13J28-B06-289670	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302265	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302271	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1410-B03-302269	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14818-B05-294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05294966	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	10
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294969	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14B18-Bo5-294966	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14G30-B14-302262	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302265	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302266	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14i10-b03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14I10-B03-302269	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14l10-B03302265	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	14L10-B03-302269	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1501047-02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	150528P	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15B18-B05-294969	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15D14-B01-308425	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03_B04_314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15k03-b04-314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03B04314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	13
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314357	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314358	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314869	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	15KO3-B04-314226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16134310	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316420	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-316421	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-319015	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-802	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-319992	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-B01-320761	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15B01320761	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15B01321979	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	15
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-324942	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16c15-b02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324945	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C15-BO1-321979	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16C19-B07-353242	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09/B07/328220	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07_328220	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	16
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328220	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16e09-B07-329686	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-329686	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B075411	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04b03332929	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332929	15
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332930	8
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17014-801-340448	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17020201	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1711021A	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1717M-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-B01	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14b01338573	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-B01-338573	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17D14-Bo1-338573	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05_341574	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341575	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341578	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17g2828-b03-345539	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03-345538	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03-345539	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	17G2B03-345538	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348041	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348540	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351225	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19B07351226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351226	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-353242	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-804	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18h07-b04-353326	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-353326	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-354523	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355630	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07B04355631	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355631	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	194548	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19-B07-351226	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19E28-814-191220	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19E28-B13	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19E28B13191224	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19E28-B13-191224	9
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19E28-B14	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19E28-B14-1911225	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19E28-B14-191220	13
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19H19-302	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19H19-B02	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19H19-B02-194548	6
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19H19-BO2-194548	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27-809	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09-1977207	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09-197727	8
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19k27-b09-200489	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27B09-200489	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09-200489	7
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27B09200517	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09-200517	4
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	200738	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	20H20-B01_202715	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	20H20B01200714	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	20H20-B01-200738	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	20H20-B01-200829	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	20H20-B01-202715	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	20H20-B01-204241	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	20H20-B01-200829	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	21E04-B02-215330	5
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	2834	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	2915E-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	3518E-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	4313E-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	613Q-02105	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	B01-2007308	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	B09-1977207	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	B09-2004809	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	b14-1912200	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20121006	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20130203M	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20131102	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	K04C20140502	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	KO4C20121006	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL151202	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL160202	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL160705	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170209	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170210	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL170605	3
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL1711	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL171111	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL180603	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL190306	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL190405	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	nepl190811	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL190811	2
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NEPL200714	1
Fagron	Prednisolon, mikronisiert	NPL190306	1
Fargo	Prednisolon, mikronisiert	12D30-N04	1
Fargon/AHD	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348044	1
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	16134308	1
Fargon	Prednisolon, mikronisiert	FPO1409P	1
Fargron	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Fischar/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Fragon/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15K03-B04-314226	1
Fragon/Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B02-324943	1
Fragon	Prednisolon, mikronisiert	18C19-B07-351225	1
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	3
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	2
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	16134310	1
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	1702020-01	1
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	17277704	1
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	17277720	2
Gehe amax	Prednisolon, mikronisiert	1905005-01	2
Gehe/Fragon	Prednisolon, mikronisiert	16E09B07328150	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	4
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12324216	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	12C22-N05	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13343107	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13A07-N14	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	13E15-No6	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	14A30-B02-294968	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16134302	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16134314	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-321979	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16C-15-B02	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07	1
GEHE	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	17277710	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	17277718	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	17F07-B05-341574	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	17G28-B03	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355630	2
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	18H07-B04-355631	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	19E28-B14_191220	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	19H19-B02	1
Gehe	Prednisolon, mikronisiert	20004564002	1
Gehe-Fragon	Prednisolon, mikronisiert	14B18B05294966	1
GUMO	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09_20048	1
Hedinger	Prednisolon, mikronisiert	P2018/116	1
Henan Lihua/Gehe	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	2
Henan/Noweda	Prednisolon, mikronisiert	K04120190303	1
Ichthyol / Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-320761	1
Ichthyol gesellschaft	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Jenne / Fargon	Prednisolon, mikronisiert	14B18B05294966	2
Krieger	Prednisolon, mikronisiert	3416	1
Leyh Pharma	Prednisolon, mikronisiert	16A20-B03-319015	1
Nachprüfung	Prednisolon, mikronisiert	2082019-8	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	10196626	2
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1108055-05	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1212021-02	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	15206101	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	1607011-01	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	16134316	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332930	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	18A29-B02-348041	1
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	19E28-B14-191220	2
Noweda	Prednisolon, mikronisiert	20H20-B01-200829	1
Ph.Eur 8.0	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302263	2
Phoenix 01.08.2017 8,69EUR	Prednisolon, mikronisiert	16E09-B07-328150	1
Phoenix 14.11.2017	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03-332929	1
phoenix 5.4.2013	Prednisolon, mikronisiert	1108055-04	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	11j26-N04	2
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	15400003	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16134310	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16134315	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	16H04B03332930	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	17277703	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	17277711	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	20004564005	2
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	20004564009	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	200602406	1
Phoenix	Prednisolon, mikronisiert	3220	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	1232417	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324213	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	12324217	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343105	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343111	1
Phönix Gotha	Prednisolon, mikronisiert	13343112	2
Phönix/Euro	Prednisolon, mikronisiert	1501047-03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix/Euro	Prednisolon, mikronisiert	1702020-02	1
Phönix/Fagon	Prednisolon, mikronisiert	16C15-B01-324942	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	12324216	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13A07N14	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	2
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	14B18-B05-294966	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	16134305	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	17277704	1
phönix	Prednisolon, mikronisiert	17277716	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	17277723	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	18A29B02348540	1
Phönix	Prednisolon, mikronisiert	19K27-B09-200489	2
Röntgen	Prednisolon, mikronisiert	170202001	1
Sanacorp WE:01.08.2016 …	Prednisolon, mikronisiert	1501047-01	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	1108055-03	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	12324221	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13343112	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13E15-N06	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13H07-B02-285592	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	13j28-b06-289670	1
sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302266	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	14/10-B03-302269	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	16H04-B03_332930	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	18AB02	1
Sanacorp	Prednisolon, mikronisiert	20001355002	1
Sonnenberg-Apotheke	Prednisolon, mikronisiert	12324219	1
Tianjin Tianyao Pharm/AHD	Prednisolon, mikronisiert	19H19-B02-194548	1
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	1212021-01	1
Tianyao Pharma/Phönix	Prednisolon, mikronisiert	NEPL110103	1

- 180 487 Spektren von 1177 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 226 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolon, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1160	16	132 525
Typ B	0	462	0	146 212
Typ C	0	2224	17	180 487

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolon, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	98,6395 % (> 98,3844 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,7013 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,2414 % (> 99,1075 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20773	21303	9,55	158,64
21303	21303	0,00	154,16
21449	21449	0,00	154,17
21604	21604	0,00	152,66
21660	21449	3,72	156,41
21849	21849	0,00	141,35
22435	22435	0,00	154,14
22467	22467	0,00	143,31
22651	21449	9,73	161,19
22709	22709	0,00	148,79
22783	22435	3,65	154,17
22803	22435	9,78	151,95
25192	25192	0,00	148,37
25688	25688	0,00	154,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolonacetat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20089-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolonacetat; Prednisolinum aceticum; Prednisoloni acetas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolonacetat	9	8	351

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cyproteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Norethisteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednicarbat, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon Hydrogensuccinat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonpivalat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednison	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 08

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednison	72,88	50,42
⋮	⋮	⋮
Ephedrinhydrochlorid	>50	146,64

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	20784	80	20120416
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	20877	40	20121112
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448	60	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450	60	20130923
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21450SI	47	20130923
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040	21096	40	20130812
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	21530	60	AR-15-FG-010480-01
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297	45	20160119*
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020	22297SI	44	20160119*
Euro OTC	Prednisolonacetat	2010016	25525	40	20210104*
Euro OTC	Prednisolonacetat	2010016	25525SI	40	20210104*
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795	40	20120829
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	20795SI	49	20120829
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	24587	40	20151014

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 685 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 016 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 748 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	180673	24534	40
Caelo	Prednisolonacetat	20001950	25215	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031	24636	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1911014	24960	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	2201028	25954	40
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	21448SI†	44
Caelo	Prednisolonacetat	180673	24534SI	80
Caelo	Prednisolonacetat	20001950	25215SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	22710SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	23142SI	24
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	24133SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031	24636SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	1911014	24960SI	40
Euro OTC	Prednisolonacetat	2201028	25954SI	40
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	24587SI†	40

- 145 926 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2800 Spektren von 826 *Apo-Ident*-Kunden aus 366 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 350 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Prednisolonacetat	15398303	1
	Prednisolonacetat	17086101	1
A.H. 23.05.13 ek: 5,40EUR	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
A.H.D.	Prednisolonacetat	14175514	1
AHD 06.03.15	Prednisolonacetat	14175508	1
AHD 23.10.14 EK17,24	Prednisolonacetat	13262601	1
AHD/Euro	Prednisolonacetat	1805009-001	1
Alliance Healthcare	Prednisolonacetat	12091807	1
Alliance	Prednisolonacetat	1209028-02	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AllianceHealthcare	Prednisolonacetat	15055201	1
Allianz Healthcare	Prednisolonacetat	18067310	1
ANZAG	Prednisolonacetat	12091802	2
Anzag	Prednisolonacetat	13A07N07	1
Anzag	Prednisolonacetat	16246812	1
Anzag	Prednisolonacetat	192969005	1
apo-ident/Phoenix	Prednisolonacetat	190272002	1
apo-ident	Prednisolonacetat	1512020-01	1
apo-ident	Prednisolonacetat	1805009-02	1
apomix	Prednisolonacetat	16246804	1
Avik Pharmaceutical /Al...	Prednisolonacetat	19C28-B02-361964	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15055201	1
Beiersdorf AG	Prednisolonacetat	15398302	1
Bombastus	Prednisolonacetat	17185601	1
Bombastus	Prednisolonacetat	2255	1
cae	Prednisolonacetat	21001844004	1
Caeasar/Loretz,Fa.Gehe	Prednisolonacetat	14380910	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14175509	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Prednisolonacetat	14380901	1
Caelo	Prednisolonacetat		5
Caelo	Prednisolonacetat	11080403	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158002	1
Caelo	Prednisolonacetat	11158003	1
Caelo	Prednisolonacetat	11L21-N03	1
Caelo	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	12091802	6
Caelo	Prednisolonacetat	12091803	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091804	8
Caelo	Prednisolonacetat	12091806	3
Caelo	Prednisolonacetat	12091807	5
Caelo	Prednisolonacetat	12091808	5
Caelo	Prednisolonacetat	12091810	2
Caelo	Prednisolonacetat	12091813	1
Caelo	Prednisolonacetat	12091814	7
Caelo	Prednisolonacetat	12091815	2
Caelo	Prednisolonacetat	12324502	13
Caelo	Prednisolonacetat	12324503	1
Caelo	Prednisolonacetat	12324504	6
Caelo	Prednisolonacetat	12324505	16
Caelo	Prednisolonacetat	12324506	11
Caelo	Prednisolonacetat	12324508	9
Caelo	Prednisolonacetat	12324509	2
Caelo	Prednisolonacetat	12324514	5
Caelo	Prednisolonacetat	1234506	1
Caelo	Prednisolonacetat	12L05-N01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1306040-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	13121715	1
Caelo	Prednisolonacetat	13262601	17
Caelo	Prednisolonacetat	13262602	8
Caelo	Prednisolonacetat	13262603	8
Caelo	Prednisolonacetat	13262605	13
Caelo	Prednisolonacetat	13262606	4
Caelo	Prednisolonacetat	13262609	4
Caelo	Prednisolonacetat	13343112	1
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-01	2
Caelo	Prednisolonacetat	1406014-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	14175508	16
Caelo	Prednisolonacetat	14175509	9
Caelo	Prednisolonacetat	14175512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	14175513	10
Caelo	Prednisolonacetat	14175514	7
Caelo	Prednisolonacetat	14380302	1
Caelo	Prednisolonacetat	14380901	19
Caelo	Prednisolonacetat	14380902	14
Caelo	Prednisolonacetat	14380903	2
Caelo	Prednisolonacetat	14380904	2
Caelo	Prednisolonacetat	14380905	20
Caelo	Prednisolonacetat	14380909	14
Caelo	Prednisolonacetat	14380910	10
Caelo	Prednisolonacetat	1475509	1
Caelo	Prednisolonacetat	1480905	1
Caelo	Prednisolonacetat	15055201	9
Caelo	Prednisolonacetat	15055202	16
Caelo	Prednisolonacetat	15055203	2
Caelo	Prednisolonacetat	15055206	10
Caelo	Prednisolonacetat	151202001	1
Caelo	Prednisolonacetat	1512020-01	4
Caelo	Prednisolonacetat	1523-B04-336299	1
Caelo	Prednisolonacetat	15344002	1
Caelo	Prednisolonacetat	15396304	1
Caelo	Prednisolonacetat	15398302	13
Caelo	Prednisolonacetat	15398303	10
Caelo	Prednisolonacetat	15398304	8
Caelo	Prednisolonacetat	15398306	5
Caelo	Prednisolonacetat	15398307	10
Caelo	Prednisolonacetat	15398401	12
Caelo	Prednisolonacetat	15398402	15
Caelo	Prednisolonacetat	15398407	10
Caelo	Prednisolonacetat	15398408	11
Caelo	Prednisolonacetat	15B03B05302564	1
Caelo	Prednisolonacetat	15B03-B05-302564	2
Caelo	Prednisolonacetat	16/AKD2	1
Caelo	Prednisolonacetat	160701001	3
Caelo	Prednisolonacetat	1607010-01	6
Caelo	Prednisolonacetat	1616I-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	162446808	1
Caelo	Prednisolonacetat	162468	2
Caelo	Prednisolonacetat	16246801	19
Caelo	Prednisolonacetat	16246802	12
Caelo	Prednisolonacetat	16246803	20
Caelo	Prednisolonacetat	16246804	14
Caelo	Prednisolonacetat	16246805	2
Caelo	Prednisolonacetat	16246806	13
Caelo	Prednisolonacetat	16246807	17
Caelo	Prednisolonacetat	16246808	15
Caelo	Prednisolonacetat	16246809	3
Caelo	Prednisolonacetat	16246811	8
Caelo	Prednisolonacetat	16246812	11
Caelo	Prednisolonacetat	1624801	1
Caelo	Prednisolonacetat	1624806	1
Caelo	Prednisolonacetat	16248808	1
Caelo	Prednisolonacetat	165246802	1
Caelo	Prednisolonacetat	170104-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	170104101	2
Caelo	Prednisolonacetat	1701041-01	3
Caelo	Prednisolonacetat	1701041-02	4
Caelo	Prednisolonacetat	17041802	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086101	24
Caelo	Prednisolonacetat	170861015494	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	17086102	12
Caelo	Prednisolonacetat	17086103	17
Caelo	Prednisolonacetat	17086103/1110917	1
Caelo	Prednisolonacetat	17086104	26
Caelo	Prednisolonacetat	17086105	24
Caelo	Prednisolonacetat	17086106	2
Caelo	Prednisolonacetat	17185601	30
Caelo	Prednisolonacetat	171856010	1
Caelo	Prednisolonacetat	17185602	25
Caelo	Prednisolonacetat	17185603	28
Caelo	Prednisolonacetat	17185604	4
Caelo	Prednisolonacetat	17401041-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	18004401	26
Caelo	Prednisolonacetat	18004402	21
Caelo	Prednisolonacetat	18004403	3
Caelo	Prednisolonacetat	18004903	1
Caelo	Prednisolonacetat	180500901	1
Caelo	Prednisolonacetat	1805009-01	6
Caelo	Prednisolonacetat	1805009-02	1
Caelo	Prednisolonacetat	180500903	1
Caelo	Prednisolonacetat	1805009-03	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067301	4
Caelo	Prednisolonacetat	18067302	23
Caelo	Prednisolonacetat	180673025724	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067303	28
Caelo	Prednisolonacetat	18067307	36
Caelo	Prednisolonacetat	18067308	3
Caelo	Prednisolonacetat	18067309	35
Caelo	Prednisolonacetat	18067309P-190226-2	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067309-P20180115Ma	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067310	30
Caelo	Prednisolonacetat	18067313	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067314	29
Caelo	Prednisolonacetat	18067314P-191022-8	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067316	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067317	21
Caelo	Prednisolonacetat	18067320	44
Caelo	Prednisolonacetat	18067323	2
Caelo	Prednisolonacetat	18067324	26
Caelo	Prednisolonacetat	18067324-B04	1
Caelo	Prednisolonacetat	18067325	6
Caelo	Prednisolonacetat	18398303	1
Caelo	Prednisolonacetat	1867314	1
Caelo	Prednisolonacetat	19010303	1
Caelo	Prednisolonacetat	1903031-01	3
Caelo	Prednisolonacetat	1911014-01	1
Caelo	Prednisolonacetat	1911014-02	2
Caelo	Prednisolonacetat	19269004	1
Caelo	Prednisolonacetat	192969003	29
Caelo	Prednisolonacetat	192969004	25
Caelo	Prednisolonacetat	192969004P-200220-2	1
Caelo	Prednisolonacetat	192969005	32
Caelo	Prednisolonacetat	19J08-F02-365546	1
Caelo	Prednisolonacetat	19JOB-F02-366051	1
Caelo	Prednisolonacetat	20001950001	8
Caelo	Prednisolonacetat	200019500010	1
Caelo	Prednisolonacetat	20001950002	13
Caelo	Prednisolonacetat	20001950003	8
Caelo	Prednisolonacetat	20001950004	6
Caelo	Prednisolonacetat	2000195001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolonacetat	200019550002	1
Caelo	Prednisolonacetat	20003817016	1
Caelo	Prednisolonacetat	20003843001	21
Caelo	Prednisolonacetat	20003843003	18
Caelo	Prednisolonacetat	20003843004	7
Caelo	Prednisolonacetat	200038443003	1
Caelo	Prednisolonacetat	20160727Ma1	1
Caelo	Prednisolonacetat	21001844002	10
Caelo	Prednisolonacetat	21001844003	7
Caelo	Prednisolonacetat	21001844004	1
Caelo	Prednisolonacetat	21071808	1
Caelo	Prednisolonacetat	23051812	1
Caelo	Prednisolonacetat	26011905	1
Caelo	Prednisolonacetat	27051301	1
Caelo	Prednisolonacetat	313I-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	32304	1
Caelo	Prednisolonacetat	32304015	1
Caelo	Prednisolonacetat	4313A-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	5031511	1
Caelo	Prednisolonacetat	6021306	1
Caelo	Prednisolonacetat	717Q-02106	1
Caelo	Prednisolonacetat	8067320	1
Caelo	Prednisolonacetat	80673201	1
Caelo	Prednisolonacetat	8699	1
Caeol/Noweda	Prednisolonacetat	16246802	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolonacetat	18067310	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolonacetat	17185603	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolonacetat	192969003	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Prednisolonacetat	17086105	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Prednisolonacetat	17185601	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Prednisolonacetat	20003843003	1
Caesar & Loretz GmbH/ K…	Prednisolonacetat	20001950001	1
Caesar & Loretz GmbH/An…	Prednisolonacetat	20003843001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednisolonacetat	18067324	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednisolonacetat	192969003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Prednisolonacetat	21001844007	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Prednisolonacetat	18067320	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Prednisolonacetat	192969004	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Prednisolonacetat	20003843001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Prednisolonacetat	192969004	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Prednisolonacetat	18067320	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Prednisolonacetat	20C06-F02-3700407	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Prednisolonacetat	F12-3742909	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph	Prednisolonacetat	192969005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Prednisolonacetat	20001950004	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	17185603	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067303	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067307	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067310	10
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067314	7
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067317	8
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067320	3
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067323	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067324	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067325	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	1903031-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	192969002	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	192969003	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	192969004	5
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	192969005	11

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	20001950001	7
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	20001950002	8
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	20001950003	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	20001950004	3
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	20003843001	7
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	20003843003	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	20003843004	3
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolonacetat	21001844004	3
Caesar & Loretz Hilden/...	Prednisolonacetat	18067317	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Prednisolonacetat	18067320	1
Caesar&Loretz GmbH,PHön...	Prednisolonacetat	17086103	2
Caesar&Loretz GmbH	Prednisolonacetat	15396408	1
Caesar&Loretz GmbH	Prednisolonacetat	18067324	1
Caesar&loretz,AHC,29.08...	Prednisolonacetat	15398306	1
Caesar&loretz,Phoenix,2...	Prednisolonacetat		1
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	13262606	1
Caesar&loretz,Phoenix	Prednisolonacetat	14175513	1
Caesar&Loretz,Phönix,08...	Prednisolonacetat	15398302	1
caesar&loretz,Phönix	Prednisolonacetat	15055202	2
caesar&loretz	Prednisolonacetat	14380909	1
Caesar&Loretz	Prednisolonacetat	18067320	1
Caesar&LoretzGmbH,11,03...	Prednisolonacetat	16246803	1
Cealo/Gehe	Prednisolonacetat	20001950002	1
Cealo	Prednisolonacetat	14175513	1
cealo	Prednisolonacetat	18067303	1
Ceasar & Loretz GmbH, P...	Prednisolonacetat	18067303	1
Delta	Prednisolonacetat	17086103	1
Delta	Prednisolonacetat	17185602	1
Delta	Prednisolonacetat	18067314	1
Ebert & Jacobi	Prednisolonacetat	15398307	1
EuRho / Fiebig	Prednisolonacetat	1903031-01	1
EuRho/Gehe	Prednisolonacetat	1805009-03	1
EuRho/Noweda	Prednisolonacetat	18004401	1
EuRho/Phönix	Prednisolonacetat	1805009-03	1
EuRho/Phönix	Prednisolonacetat	2010016-01	1
EuRho/Sanacorp	Prednisolonacetat	1903031-01	3
EuRho/Sanacorp	Prednisolonacetat	1911014-01	2
EuRho	Prednisolonacetat	1306040-03	1
EuRho	Prednisolonacetat	1406014-02	1
EuRho	Prednisolonacetat	1512020-01	1
Eurho	Prednisolonacetat	1701041-01	2
EuRho	Prednisolonacetat	1701041-01	1
EuRho	Prednisolonacetat	170104102	1
EuRho	Prednisolonacetat	1701041-02	1
EuRho	Prednisolonacetat	1805009-01	2
EuRho	Prednisolonacetat	1805009-02	1
EuRho	Prednisolonacetat	1911014-01	2
EuRho	Prednisolonacetat	1911014-02	1
EuRho	Prednisolonacetat	2010016-01	2
Euro OTC	Prednisolonacetat		1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-01	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1108043-02	13
Euro OTC	Prednisolonacetat	1203028-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-01	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-02	11
Euro OTC	Prednisolonacetat	1209028-03	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1305009-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-01	22
Euro OTC	Prednisolonacetat	130604002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-02	14
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1306040-1	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	13262601	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	13262606	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406012-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-01	17
Euro OTC	Prednisolonacetat	1406014-02	13
Euro OTC	Prednisolonacetat	1407010-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	14406014-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1460614-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	150103601	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-01	20
Euro OTC	Prednisolonacetat	150103602	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1501036-02	35
Euro OTC	Prednisolonacetat	151202001	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1512020-01	34
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	160701001	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-01	97
Euro OTC	Prednisolonacetat	1607010-10	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	161005PA	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104101	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-01	49
Euro OTC	Prednisolonacetat	170104102	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-02	53
Euro OTC	Prednisolonacetat	1701041-03	8
Euro OTC	Prednisolonacetat	170413PA/1607010-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	17086101	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	18004403	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009	5
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-01	54
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-02	34
Euro OTC	Prednisolonacetat	1805009-03	13
Euro OTC	Prednisolonacetat	18050099-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	180509-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	180509-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	18067302	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	18067320	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031	6
Euro OTC	Prednisolonacetat	190303101	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031-01	82
Euro OTC	Prednisolonacetat	190303102	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1903031-02	23
Euro OTC	Prednisolonacetat	1911014	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	191101401	3
Euro OTC	Prednisolonacetat	1911014-01	81
Euro OTC	Prednisolonacetat	191101402	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	1911014-02	27
Euro OTC	Prednisolonacetat	1911014-03	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	191104-01	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	191104-02	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	19111014	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2(1903031-01)	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	200540	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	201001601	2
Euro OTC	Prednisolonacetat	2010016-01	28

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prednisolonacetat	2215I-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2413Q02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2507212106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2517Q-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2714U-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	289295	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	2918E-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	5012I-02106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	514U2106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	711212106	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	911014-021	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07A20140304M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07A20190507	6
Euro OTC	Prednisolonacetat	K07D20161003M	1
Euro OTC	Prednisolonacetat	P161	1
Euro/ Gehe	Prednisolonacetat	1911014-02	1
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-01	1
EUro/AHD	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Euro/Phönix	Prednisolonacetat	1805009-02	1
Euro/Sana	Prednisolonacetat	1805009-01	1
EuRoh/ Gehe	Prednisolonacetat	18004402	1
Euroo/Gehe	Prednisolonacetat	1501036-02	1
fagro	Prednisolonacetat	15B03-B05-302564	1
Fagron	Prednisolonacetat		3
Fagron	Prednisolonacetat	113Q-02106	1
Fagron	Prednisolonacetat	115B03-B05-308582	1
Fagron	Prednisolonacetat	11A31-N03	1
Fagron	Prednisolonacetat	11I09N-08	1
Fagron	Prednisolonacetat	11I09-N08	1
Fagron	Prednisolonacetat	12324502	1
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-N03	4
Fagron	Prednisolonacetat	12C19-NO3	1
Fagron	Prednisolonacetat	12G25-N05	5
Fagron	Prednisolonacetat	12h14-n07	1
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-N07	4
Fagron	Prednisolonacetat	12H14-NO7	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10/N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12J10-N05	1
Fagron	Prednisolonacetat	12k20-b04293971	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L05-N01	5
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B04-286905	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40	1
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	13
Fagron	Prednisolonacetat	12L11-B40-286915	2
Fagron	Prednisolonacetat	13262605	1
Fagron	Prednisolonacetat	13a07n07	1
Fagron	Prednisolonacetat	13A07-N07	7
Fagron	Prednisolonacetat	13D03-N06	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289494	2
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-289495	3
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293970	1
Fagron	Prednisolonacetat	13K20-B04-293971	3
Fagron	Prednisolonacetat	14380909	1
Fagron	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	4
Fagron	Prednisolonacetat	14D04B03299295	1
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13	2
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-299293	5
Fagron	Prednisolonacetat	14G30-B13-302562	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-334668	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-334688	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-334702	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-336299	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-341793	1
Fagron	Prednisolonacetat	15/23-B04-345785	1
Fagron	Prednisolonacetat	15055201	1
Fagron	Prednisolonacetat	1523-B04	1
Fagron	Prednisolonacetat	1523-b04-345785	1
Fagron	Prednisolonacetat	15-23-B04-346700	1
Fagron	Prednisolonacetat	15398401	1
Fagron	Prednisolonacetat	15803-B05	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03_B05_302564	2
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05	3
Fagron	Prednisolonacetat	15b03-b05-302564	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03B05302564	1
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302564	17
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-302566	3
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-308574	2
Fagron	Prednisolonacetat	15B03-B05-308582	7
Fagron	Prednisolonacetat	15BO3-B05-302564	1
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-317179	4
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-321001	2
Fagron	Prednisolonacetat	15F29-B07-323268	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-327929	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-331154	8
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-334688	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-334702	3
Fagron	Prednisolonacetat	15i23-b04-336299	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-336299	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-340335	1
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-341793	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-345785	2
Fagron	Prednisolonacetat	15I23-B04-346700	1
Fagron	Prednisolonacetat	15l2351-b04-336299	1
Fagron	Prednisolonacetat	15l23-B04-324088	1
Fagron	Prednisolonacetat	15l23-B04-327929	1
Fagron	Prednisolonacetat	15l23-B04-341793	1
Fagron	Prednisolonacetat	15l23-B4-334688	1
Fagron	Prednisolonacetat	1607010-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	17189601	1
Fagron	Prednisolonacetat	1805009-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	180713a	1
Fagron	Prednisolonacetat	1911014-01	1
Fagron	Prednisolonacetat	19C28-B02-361965	1
Fagron	Prednisolonacetat	19J08	1
Fagron	Prednisolonacetat	19J08-F02	2
Fagron	Prednisolonacetat	19J08-F02-365546	1
Fagron	Prednisolonacetat	19J08-F02-366051	1
Fagron	Prednisolonacetat	200540-0013	1
Fagron	Prednisolonacetat	20C06-F02	1
Fagron	Prednisolonacetat	20C06-F02-370047	1
Fagron	Prednisolonacetat	20C06-F02-370049	2
Fagron	Prednisolonacetat	20J01-F12-374299	1
Fagron	Prednisolonacetat	5444	1
Fagron	Prednisolonacetat	6082013D	1
Fagron	Prednisolonacetat	F12-3743000	1
Fagron	Prednisolonacetat	K07A20130903M	1
Fagron	Prednisolonacetat	K07D20150105M	2
Fagron	Prednisolonacetat	PA/M/016/19	1
Fargo	Prednisolonacetat	12025-N05	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon	Prednisolonacetat	13A07-N07	1
Fiebig	Prednisolonacetat	1501036-01	1
Fiebig	Prednisolonacetat	18067303	1
Fiebig	Prednisolonacetat	18067307	1
Fiebig	Prednisolonacetat	18067317	1
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	16246812	1
Finteler Apotheke	Prednisolonacetat	17086103	1
Fragron	Prednisolonacetat	K07A20131101M	1
Gehe / EuRho	Prednisolonacetat	1911014-02	1
GEHE 03.07.2014	Prednisolonacetat	13262605	1
Gehe amax	Prednisolonacetat	17086101	2
Gehe amax	Prednisolonacetat	1911014-01	1
Gehe/Apo-Ident	Prednisolonacetat	1701041-02	2
Gehe/EuRo	Prednisolonacetat	1701041-02	1
Gehe/EuRoh	Prednisolonacetat	191101402	1
Gehe	Prednisolonacetat	1209028-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	1209028-02	2
Gehe	Prednisolonacetat	12H14-N07	1
Gehe	Prednisolonacetat	13262609	1
Gehe	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	1501036-02	2
Gehe	Prednisolonacetat	1512020-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	15B03-B05-302566	1
Gehe	Prednisolonacetat	15I23-B04-327929	1
Gehe	Prednisolonacetat	160701001	1
Gehe	Prednisolonacetat	1607010-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	16246803	2
Gehe	Prednisolonacetat	16246806	2
GEHE	Prednisolonacetat	16246807	1
Gehe	Prednisolonacetat	16246812	1
Gehe	Prednisolonacetat	1701041-01	2
Gehe	Prednisolonacetat	1701041-02	2
Gehe	Prednisolonacetat	17185601	1
GEHE	Prednisolonacetat	17185601	1
Gehe	Prednisolonacetat	17185602	2
Gehe	Prednisolonacetat	1805009-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	1805009-03	1
GEHE	Prednisolonacetat	18067302	1
Gehe	Prednisolonacetat	18067303	2
Gehe	Prednisolonacetat	18067309	1
Gehe	Prednisolonacetat	18067310	1
Gehe	Prednisolonacetat	18067314	2
Gehe	Prednisolonacetat	1903031-01	1
GEHE	Prednisolonacetat	1903031-01	1
Gehe	Prednisolonacetat	1911014-01	2
Gehe	Prednisolonacetat	192969004	1
Gehe	Prednisolonacetat	2010016-01	1
Hanan/Phoenix	Prednisolonacetat	K07A20180303M	1
Henan / Gehe	Prednisolonacetat	20001950002	2
Henan Lihua Pharm/AHD	Prednisolonacetat	18067310	1
Henan Lihua Pharmaceuti...	Prednisolonacetat	14G30-B13	1
Henan Lihua Pharmaceuti...	Prednisolonacetat	1903031-01	1
Henan Lihua Pharmaceuti...	Prednisolonacetat	2010016-01	1
Henan Lihua/Phönix	Prednisolonacetat	1911014-02	1
Henan LP / Gehe	Prednisolonacetat	192969005	1
Henan/Alliance	Prednisolonacetat	18067314	1
Henan/Noweda	Prednisolonacetat	K07A20170803M	1
Henan/Noweda	Prednisolonacetat	K07A20190507	2
Henan/Phoenix	Prednisolonacetat	K07A20180603M	2
Kehr	Prednisolonacetat	1406014-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
L30	Prednisolonacetat	18004402	1
L30	Prednisolonacetat	18067303	1
Lihua Pharm	Prednisolonacetat	K07A20140302M	1
Lihua Pharma	Prednisolonacetat	1406014-01	1
Max Jenne/Euro	Prednisolonacetat	1911014-01	1
Nachprüfung	Prednisolonacetat	1019I-02106	1
Nachprüfung	Prednisolonacetat	2082019-2	1
Noweda 18.05.2015	Prednisolonacetat	14D04-B03-299294	1
Noweda/EuRo	Prednisolonacetat	1607010-01	1
Noweda	Prednisolonacetat	1209028-01	1
Noweda	Prednisolonacetat	12324506	1
Noweda	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
noweda	Prednisolonacetat	14175513	1
Noweda	Prednisolonacetat	15055202	1
Noweda	Prednisolonacetat	1523-B04-334688	1
Noweda	Prednisolonacetat	15398303	1
Noweda	Prednisolonacetat	1701041-02	1
Noweda	Prednisolonacetat	17010410203707556	1
Noweda	Prednisolonacetat	17185602	1
Noweda	Prednisolonacetat	1805009-01	1
Noweda	Prednisolonacetat	18067302	1
Noweda	Prednisolonacetat	18067325	1
Noweda	Prednisolonacetat	1903031-01	2
Noweda	Prednisolonacetat	1903301_01	1
Noweda	Prednisolonacetat	191101401	1
Noweda	Prednisolonacetat	1911014-01	3
Noweda	Prednisolonacetat	1911014-02	2
Noweda	Prednisolonacetat	192969003	1
Noweda	Prednisolonacetat	19J08-F02-366051	1
Noweda	Prednisolonacetat	K07D20150105M	1
Phoenix	Prednisolonacetat	12L11-B40-286905	1
Phoenix	Prednisolonacetat	14380905	1
Phoenix	Prednisolonacetat	17185601	1
Phoenix	Prednisolonacetat	17185602	2
Phoenix	Prednisolonacetat	18067310	1
Phoenix	Prednisolonacetat	18067314	2
Phoenix	Prednisolonacetat	1911014-01	1
Phoenix	Prednisolonacetat	1911014-02	1
Phoenix	Prednisolonacetat	192969004	1
Phoenix	Prednisolonacetat	20001950001	1
Phoenix	Prednisolonacetat	20003843003	1
Phoenix	Prednisolonacetat	200540	1
Phoenix	Prednisolonacetat	2010016-01	1
Phoenix	Prednisolonacetat	2010016-1	1
Phoenix	Prednisolonacetat	3369	1
Phönix 09.05.2019	Prednisolonacetat	1805009-02	1
Phönix 23.08.2019	Prednisolonacetat	18067320	1
Phönix Gotha	Prednisolonacetat	18067310	1
Phönix Gotha	Prednisolonacetat	18067314	1
Phönix W.E:17.03.18 E....	Prednisolonacetat	17185601	1
Phönix, Avik Pharmaceut...	Prednisolonacetat	19J08-F02-365543	1
Phönix	Prednisolonacetat	11158008	1
Phönix	Prednisolonacetat	1209028-02	1
Phönix	Prednisolonacetat	12324506	1
Phönix	Prednisolonacetat	13262605	2
phönix	Prednisolonacetat	14380902	2
phönix	Prednisolonacetat	14380910	1
phönix	Prednisolonacetat	1438910	1
phönix	Prednisolonacetat	1512020-01	1
phönix	Prednisolonacetat	15398303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Prednisolonacetat	15398303	1
phönix	Prednisolonacetat	15398402	1
phönix	Prednisolonacetat	16246803	3
Phönix	Prednisolonacetat	16246804	1
phönix	Prednisolonacetat	16246806	1
phönix	Prednisolonacetat	16246807	1
Phönix	Prednisolonacetat	17185602	1
Phönix	Prednisolonacetat	17185603	1
Phönix	Prednisolonacetat	1805009-01	1
Phönix	Prednisolonacetat	18067303	2
Phönix	Prednisolonacetat	18067317	1
Phönix	Prednisolonacetat	1903031-01	1
Phönix	Prednisolonacetat	192969004	1
Phönix	Prednisolonacetat	192969005	1
Phönix	Prednisolonacetat	20003843003	1
Phönix	Prednisolonacetat	21001844002	1
Phönix_28.11.2018	Prednisolonacetat	1805009-01	2
PhönixWE:10.02.2017 E...	Prednisolonacetat	16246806	1
Post Apotheke	Prednisolonacetat	18067301	1
Röntgen	Prednisolonacetat	1911014-02	1
Röntgen	Prednisolonacetat	192969004	1
Sana	Prednisolonacetat	15L23B04345785	1
Sanacorp 07.06.2019 18,...	Prednisolonacetat	18067307	1
Sanacorp 14.03.2017 17,...	Prednisolonacetat	16246802	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	12091808	1
sanacorp	Prednisolonacetat	14380909	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15055206	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15398408	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	15123-B04-334688	2
Sanacorp	Prednisolonacetat	15123-B04-341793	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17086104	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17185601	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17185602	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	17185603	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	18067303	2
Sanacorp	Prednisolonacetat	18067307	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	18067309	2
Sanacorp	Prednisolonacetat	19003031-01	1
Sanacorp	Prednisolonacetat	1911014-01	1
sanacorp	Prednisolonacetat	19J08-F02-365542	1
sanacorp	Prednisolonacetat	200607	1
Spangro 08.05.2018	Prednisolonacetat	17185601	1
Spangro 30.5.14	Prednisolonacetat	13262606	1
Symbiotica Spec./Phönix	Prednisolonacetat	1306040-02	1
Symbiotika/Anzag	Prednisolonacetat	1306040-01	1
VDL;7,15EUR, 21:06:14	Prednisolonacetat	13262602	1
Wolf-Apotheke	Prednisolonacetat	14380911	1

- 179 928 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 266 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist.

Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolonacetat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	685	0	133 016
Typ B	0	748	0	145 926
Typ C	0	2791	9	179 928

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolonacetat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,1241 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,1979 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,6786 % (> 99,5714 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20784	22297	8,80	87,27
20795	22297	9,77	79,46
20877	22297	10,97	85,43
21096	21530	6,56	81,24
21448	22297	7,41	83,38
21450	22297	7,19	81,73
21530	21530	0,00	78,99
22297	22297	0,00	84,13
24587	22297	14,51	77,39
25525	25525	0,00	79,78

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20212-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium; Prednisoloni natrii phosphas; Prednisolonum natrii phosphoricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	8	3	94

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen
Kaliumdihydrogenphosphat	Validierung mit Typ B-Spektren
Methylprednisolonhydrogensuccinat	Validierung mit Typ B-Spektren
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Prednisolon Hydrogensuccinat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Riboflavinphosphat-Natrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Magnesiumcitrat	97,02	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednisolondihyd…	13304703	20923	40	20130904
Caelo	Prednisolondihyd…	13304704	21412	60	1411052
Caelo	Prednisolondihyd…	16174715	23271	40	20160930
Caelo	Prednisolondihyd…	20002455003	25393	40	20200824
Caelo	Prednisolondihyd…	20002455003	25393SI	40	20200824
Fagron	Prednisolondihyd…	14E07-B06-295251	21571	60	20140623
Fagron	Prednisolondihyd…	18D23-B08-351348	24293	40	1812421
Fagron	Prednisolondihyd…	18K27-B04-363613	25375	40	20190828
Fagron	Prednisolondihyd…	21E25-F03-378586	25912	40	2204384
Fagron	Prednisolondihyd…	21E25-F03-378586	25912SI	30	2204384

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 430 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 271 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

- 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	Prednisolondihydrogenphospha…	181940	24905	40
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	21003179007	25987	40
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16I14-B03-328918	23270	40
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	13304704	21413	60
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	21003179007	25987SI	40
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18K27-B04-363613	25375SI†	40

- 146 414 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 224 Spektren von 91 *Apo-Ident*-Kunden aus 101 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 94 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alte Apotheke	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27B09-318738	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	14196602	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	15199602	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	15199603	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174701	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174702	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174706	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	16174710	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	17077502	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	17077503	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	17077508	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18024602	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18024604	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194001	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194002	6
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194003	3
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194006	9
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194007	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194010	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	18194011	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	19129302	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	19129304	7
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	19129306	4
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	192754002	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	19275402	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	19275403	3
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20001707001	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20001707003	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20001707008	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20002455002	3
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20002455003	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20003761001	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20003761002	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	20003761003	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	2001707001	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	21000431002	2
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	21000431003	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	21000431006	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	21001330002	1
Caelo	Prednisolondihydrogenphospha…	21003179003	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolondihydrogenphospha…	19129302	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolondihydrogenphospha…	19275402	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Prednisolondihydrogenphospha…	19129306	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Prednisolondihydrogenphospha…	21000431001	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha…	18194006	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha…	19129304	4
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha…	19275403	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha…	20001707002	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha…	20003761002	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha…	21000431001	2
Caesar & Loretz GmbH	Prednisolondihydrogenphospha…	21000431002	1
Caesar & Loretz/Gehe/Ph…	Prednisolondihydrogenphospha…	20001707001	1
Caesar & Loretz/Gehe	Prednisolondihydrogenphospha…	18194001	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	11C18-N11	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	11K11-N11	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	12H30-N08	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13/27-N01	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13A10-N04	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13C26N06	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13H19N04	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	13I27-N01	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14E07-B06-295251	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14E07-B06-295253	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14G30-B09	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14G30-B09-303012	7
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14g30-b09-303014	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	14G30-B09-303014	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15f29-b11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15F29-B11-309694	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-312722	5
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-313610	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-317180	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15k27-b09-318738	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-318738	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-322162	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-322163	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27B09-326263	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	15K27-B09-326263	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16/14-B03-328169	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16I14-B03	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16I14-B03-328169	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	16I14-B03-328918	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17/27-b03-342560	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17/27-B03-345405	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17B08-B05	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17B08B05337466	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17B08-B05-337466	4
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17B08-B05-340336	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I12-B03-354549	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-342560	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-344246	3
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-345405	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-348462	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-354549	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18B02-B04-352053	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18D23-B08-350207	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18D23-B08-351348	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18D23-B08-352211	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18K27-B04	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18K27-B04-363611	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	18K27-B04-363613	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	19118D23-B08-350207	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	21E25-F03-378585	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	NU1356	1
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	PSP002/0816	2
Fagron	Prednisolondihydrogenphospha…	PSP004/0117	1
Newchem spa	Prednisolondihydrogenphospha…	15J01-B02-313610	2
Phoenix	Prednisolondihydrogenphospha…	192754004	1
Sanacorp	Prednisolondihydrogenphospha…	19129304	1
Sanacorp	Prednisolondihydrogenphospha…	21000431002	1
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-342560	1
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-344246	1
Sidonia	Prednisolondihydrogenphospha…	17I27-B03-345405	6
Symbiotica / Noweda	Prednisolondihydrogenphospha…	18K27-B04-3636101	1
Symbiotica / Noweda	Prednisolondihydrogenphospha…	B04-3636101	1

- 182 504 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 521 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	430	0	133 271
Typ B	0	260	0	146 414
Typ C	0	223	1	182 504

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6047 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,5536 % (> 98,2143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20923	21412	17,34	153,01
21412	21412	0,00	143,50
21571	21412	20,93	139,05
23271	21412	14,98	158,55
24293	24293	0,00	128,32
25375	24293	78,44	151,27
25393	21412	13,99	145,56
25912	25912	0,00	162,29

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prednison**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20002-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prednison; Prednisonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prednison	6	4	45

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prednison* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Betamethason, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cholesterol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methylprednisolon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prednisolonpivalat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 08

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Polymyxin-B-sulfat	93,56	–
⋮	⋮	⋮
Prednisolonacetat	>50	37,12
Ephedrinhydrochlorid	>50	137,13

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prednison* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Prednison	12232716	21408	60	20120829
Caelo	Prednison	12232716	21409	60	20120829
Caelo	Prednison	192455	24895	40	31102019*
Euro OTC	Prednison	1401042-02	21616	60	1605276
Euro OTC	Prednison	1604051	22557	40	20160523*
Euro OTC	Prednison	1604051	22557SI	40	20160523*
Fagron	Prednison	13C14-B40-289148	21573	60	20131223
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227	40	20161221

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 449 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.

- 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	Prednison	171665	23341	20
Caelo	Prednison	17166504	23578	30
Caelo	Prednison	21003706	25993	40
Euro OTC	Prednison	1702008	23179	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prednison	12232716	21408SI†	60
Caelo	Prednison	12232716	21409SI†	60
Caelo	Prednison	171665	23341SI	30
Caelo	Prednison	17166504	23578SI	30
Caelo	Prednison	192455	24895SI†	40
Caelo	Prednison	21003706	25993SI	40
Euro OTC	Prednison	1702008	23179SI	29
Fagron	Prednison	16J19-B02-328642	23227SI†	30

- 146 225 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 83 Spektren von 49 *Apo-Ident*-Kunden aus 46 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prednison*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 45 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednison	10037817	1
Caelo	Prednison	10037826	1
Caelo	Prednison	12177604	1
Caelo	Prednison	12232705	3
Caelo	Prednison	12232712	1
Caelo	Prednison	12232713	1
Caelo	Prednison	12232714	1
Caelo	Prednison	13262302	1
Caelo	Prednison	13262304	3
Caelo	Prednison	15218602	5
Caelo	Prednison	15218606	5
Caelo	Prednison	15218607	1
Caelo	Prednison	16277201	1
Caelo	Prednison	16277206	1
Caelo	Prednison	17166501	2
Caelo	Prednison	17166502	4
Caelo	Prednison	17166503	1
Caelo	Prednison	17166504	1
Caelo	Prednison	17166507	3
Caelo	Prednison	17166508	2
Caelo	Prednison	171666508	1
Caelo	Prednison	18108003	1
Caelo	Prednison	18108004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prednison	204312107	1
Caelo	Prednison	2114Q2107	1
Caelo	Prednison	28021401	1
Caelo	Prednison	28021403	1
Caelo	Prednison	5087	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Prednison	18108004	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednison	18108003	1
Caesar & Loretz GmbH	Prednison	20001277001	1
Euro OTC	Prednison	1401042-02	1
Euro OTC	Prednison	150043-03	1
Euro OTC	Prednison	1501043-01	2
Euro OTC	Prednison	1501043-02	1
Euro OTC	Prednison	1501043-03	5
Euro OTC	Prednison	1604051-01	3
Euro OTC	Prednison	1604501-01	1
Euro OTC	Prednison	1702008-01	3
Euro OTC	Prednison	172008-01	1
Fagron	Prednison	12E02-N01	1
Fagron	Prednison	12E02-N10	1
Fagron	Prednison	13C13-N08	1
Fagron	Prednison	15218608	1
Fagron	Prednison	16H04-B04-334368	1
Fagron	Prednison	21021401	1
Gehe	Prednison	12232714	1
Gehe	Prednison	12L14-M03	1
Gehe	Prednison	13C13-N08	1
Gehe	Prednison	17166508	1
Noweda	Prednison	17166501	1
Noweda	Prednison	17166503	1
Phönix	Prednison	11D08-N05	1
sanacorp	Prednison	13262302	1
Sanacorp	Prednison	16277206	1

- 182 645 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 575 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prednison* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	449	0	146 225
Typ C	0	82	1	182 645

Die Substanz/Substanzgruppe *Prednison* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,6637 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,7952 % (> 95,1807 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21408	22557	12,86	121,90
21409	22557	10,40	120,91
21573	21616	9,11	122,20
21616	21616	0,00	118,25
22557	22557	0,00	117,05
23227	24895	5,00	116,23
24895	24895	0,00	116,41

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pregnenolon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20721-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pregnenolon; Pregnenolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Pregnenolon	10	9	30

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cholesterol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Eugenol	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Prednisolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Budesonid, mikronisiert	88,96	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Pregnenolon	1204040-01	20721	40	1404311
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	21679	60	8985
Euro OTC	Pregnenolon	1602001	22375	45	20160208*
Euro OTC	Pregnenolon	1612019	22979	40	20170131*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pregnenolon	1908021	24849	40	20190913*
Euro OTC	Pregnenolon	1908020	24932	40	20191018*
Euro OTC	Pregnenolon	2006014	25325	40	20200803*
Euro OTC	Pregnenolon	2104008	25685	50	20210510*
Fagron	Pregnenolon	15B11-B07-310278	22355	45	9338
Fagron	Pregnenolon	18L27-B02-357840	24704	40	20190220

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 261 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pregnenolon	1606028	22706	40
Euro OTC	Pregnenolon	1709017	23696	40
Euro OTC	Pregnenolon	1909013	24954	40
Euro OTC	Pregnenolon	2001037	25129	40
Euro OTC	Pregnenolon	2006015	25342	40
Euro OTC	Pregnenolon	2101012	25539	40
Euro OTC	Pregnenolon	2108003	25765	40
Euro OTC	Pregnenolon	2203003	26029	40
Euro OTC	Pregnenolon	2201037	26033	40
Euro OTC	Pregnenolon	2203003	26029SI	20
Euro OTC	Pregnenolon	2201037	26033SI	20

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 274 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 202 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon*.

- 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
Audor Pharma	Pregnenolon	A141215/46	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP10L10-M01P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	AP1109007-01P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-150801(M)P	3
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-160801(M)P	2
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180201	2
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180201(M)P	3
Audor Pharma	Pregnenolon	APc07-180702(M)-1P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180702(M)-1P	1
Audor Pharma	Pregnenolon	APC07-180702(M)-2P	1
bitte ergänzen	Pregnenolon		1
Euro OTC	Pregnenolon	1312007-01	1
Euro OTC	Pregnenolon	1402025-01	1
Euro OTC	Pregnenolon	1506002-01	10
Euro OTC	Pregnenolon	1602001-01	22
Euro OTC	Pregnenolon	1606028-01	29
Euro OTC	Pregnenolon	1612019-01	51
Euro OTC	Pregnenolon	1908021-01	1
Euro OTC	Pregnenolon	2001037-01	19
Euro OTC	Pregnenolon	2001037-02	2
Euro OTC	Pregnenolon	2006015-01	5
Euro OTC	Pregnenolon	2006015-02	33
Fagron	Pregnenolon	14B18-B04-291917	1
Fagron	Pregnenolon	16L29-B02331611	1
Fagron	Pregnenolon	19J25-F02	1
Fagron	Pregnenolon	19J25-F02-367245	1
gehe	Pregnenolon	Apc07160801	1
Haihang Industry	Pregnenolon	20140329	1
Koisser Pharma	Pregnenolon	ZH-131001	1
Koisser	Pregnenolon	ZH-130802	1
KS Pharma	Pregnenolon	ZH-111119	1
NWM CHina	Pregnenolon	PR150329	1
NWM Shandong Northwest ...	Pregnenolon	PRN151219	1

- 182 526 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 588 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pregnenolon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	400	0	146 274
Typ C	0	198	4	182 526

Die Substanz/Substanzgruppe *Pregnenolon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,0198 % (> 96,5347 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20721	20721	0,00	88,96
21679	21679	0,00	89,07
22355	22355	0,00	95,27
22375	22375	0,00	89,31
22979	22979	0,00	90,55
24704	21679	10,28	93,62
24849	24849	0,00	89,68
24932	24932	0,00	94,05
25325	25325	0,00	93,74
25685	25685	0,00	95,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prilocainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21048-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prilocainhydrochlorid; Prilocaini hydrochloridum; Prilocainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prilocainhydrochlorid	3	2	16

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cinchocainhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Amfetaminsulfat	80,55	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Prilocainhydroch…	15230305	21926	60	20150723

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Prilocainhydroch…	13I02-N03	21048	40	1403257
Fagron	Prilocainhydroch…	13I02-N03	21050	40	20130918
Fagron	Prilocainhydroch…	14H13-B03-297591	21800	60	AR-15-FG-016323-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 273 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250	40
Fagron	Prilocainhydrochlorid	20B25-F04-369313	25484	40
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	21926SI†	60
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	23250SI	33
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	21800SI†	60
Fagron	Prilocainhydrochlorid	20B25-F04-369313	25484SI	40

- 146 401 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 15 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Prilocainhydrochlorid	14A03-B34-290281	1
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230304	1
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15230305	1
Caelo	Prilocainhydrochlorid	15390101	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	13I032-N03	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297591	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	14H13-B03-297593	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15E15-B04-307730	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02_332956	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02-319234	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02325756	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02332956	1
Fagron	Prilocainhydrochlorid	15L21-B02-332956	2
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05-340539	3
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05-348769	5
Fagron	Prilocainhydrochlorid	17Ho2Bo5348769	1
Fargon	Prilocainhydrochlorid	17H02-B05	1
GEHE 02.05.2013	Prilocainhydrochlorid		1

- 182 703 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 603 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prilocainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	271	2	146 401
Typ C	0	25	0	182 703

Die Substanz/Substanzgruppe *Prilocainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,2674 % (> 98,1685 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21048	21048	0,00	98,25
21050	21048	3,54	98,91
21800	21800	0,00	101,66
21926	21800	4,61	98,61

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Procainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20042-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Procainhydrochlorid; Procaini hydrochloridum; Procainum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Procainhydrochlorid	6	4	75

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cinchocainhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ephedrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Hydrochlorothiazid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Prilocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Scopolaminhydrobromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Beclometasondipropionat	195,55	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Procainhydrochlorid sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Procainhydrochlo…	13109906	21785	60	AR-15-FG-008935-01
Caelo	Procainhydrochlo…	15006906	22247	60	20150209
Caelo	Procainhydrochlo…	19000709003	25436	40	20200120
Euro OTC	Procainhydrochlo…	1601014	22306	60	20160203*
Fagron	Procainhydrochlo…	13F12-B40-301798	22260	60	20141210
Fagron	Procainhydrochlo…	15J27-B10-322937	23379	40	20151113

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	161378	22624	40
Caelo	Procainhydrochlorid	171675	23634	40
Caelo	Procainhydrochlorid	182764	24393	40
Caelo	Procainhydrochlorid	190440	24526	40

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 514 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 163 Spektren von 111 *Apo-Ident*-Kunden aus 78 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 75 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance Health 09.09.2...	Procainhydrochlorid	1104012-05	1
Anzag	Procainhydrochlorid	60998058	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159721	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159723	1
Caelo	Procainhydrochlorid	10159729	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370203	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370204	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370206	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370215	1
Caelo	Procainhydrochlorid	11370216	2
Caelo	Procainhydrochlorid	11370219	1
Caelo	Procainhydrochlorid	12177801	5
Caelo	Procainhydrochlorid	13/09-N08	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109905	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109906	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109908	2
Caelo	Procainhydrochlorid	13109915	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13109916	2
Caelo	Procainhydrochlorid	131099903	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13130-N06	1
Caelo	Procainhydrochlorid	13F12-B40-302510	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164408	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164409	1
Caelo	Procainhydrochlorid	14164413	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006902	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006906	3
Caelo	Procainhydrochlorid	15006909	1
Caelo	Procainhydrochlorid	15006912	4
Caelo	Procainhydrochlorid	15006913	1
Caelo	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Caelo	Procainhydrochlorid	16137812	5
Caelo	Procainhydrochlorid	16173906	2
Caelo	Procainhydrochlorid	17167504	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17167505	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17167506	2
Caelo	Procainhydrochlorid	17343306	1
Caelo	Procainhydrochlorid	17343311	1
Caelo	Procainhydrochlorid	18041806	1
Caelo	Procainhydrochlorid	18276407	2
Caelo	Procainhydrochlorid	19000709001	1
Caelo	Procainhydrochlorid	19000709003	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Procainhydrochlorid	19044008	2
Caelo	Procainhydrochlorid	192848001	1
Caelo	Procainhydrochlorid	192848002	6
Caelo	Procainhydrochlorid	192848005	1
Caelo	Procainhydrochlorid	20001278003	3
Caelo	Procainhydrochlorid	20001278004	2
Caelo	Procainhydrochlorid	20001278005	1
Caelo	Procainhydrochlorid	60998127	2
Caelo	Procainhydrochlorid	7011506	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	14164413	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	17343306	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	18276407	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	19000709003	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	19044008	1
Caesar & Loretz GmbH	Procainhydrochlorid	192848005	1
China Medica	Procainhydrochlorid	13109911	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-01	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1003001-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-01	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-03	3
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-04	3
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-05	4
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1104012-3	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-01	4
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1405027-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	16001014-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-01	9
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-02	20
Euro OTC	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	16014014-02	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	200644	1
Euro OTC	Procainhydrochlorid	5127	1
Fagron	Procainhydrochlorid	10H11-N25	1
Fagron	Procainhydrochlorid	12I10-N07	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13/30-N06	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13F12-B40	1
Fagron	Procainhydrochlorid	13I09-N08	1
Fagron	Procainhydrochlorid	15006906	1
Fagron	Procainhydrochlorid	1651212	1
Gatt-Koller / Phoenix	Procainhydrochlorid	4428/10122714	2
Gehe	Procainhydrochlorid	19044008	1
Herstellung	Procainhydrochlorid	12177801	1
Koisser	Procainhydrochlorid	11370218	1
Nachprüfung	Procainhydrochlorid	2082019-5	1
Noweda	Procainhydrochlorid	1309N08	1
Noweda	Procainhydrochlorid	1601014-02	1
Phönix 08.01.2014	Procainhydrochlorid	1104012-03	1
Phönix Gotha	Procainhydrochlorid	190311	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Procainhydrochlorid	39/12	1
VEB Jenapharmn	Procainhydrochlorid	1011989	1

- 182 565 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 543 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Procainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	160	0	146 514
Typ C	0	161	2	182 565

Die Substanz/Substanzgruppe *Procainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,7730 % (> 96,9325 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21785	21785	0,00	195,55
22247	22306	6,77	197,75
22260	21785	6,89	196,57
22306	22306	0,00	195,86
23379	22306	3,12	196,12
25436	22306	18,59	201,38

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Progesteron, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20024-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Progesteron, mikronisiert; Progesteronum micronisatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Progesteron, mikronisiert	14	49	428

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cholesterol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cyproteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Medroxyprogesteronacetat	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 05

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Testosteronpropionat	63,60	29,09
⋮	⋮	⋮
Spironolacton	>50	30,91

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Progesteron, mik…	15319601	22831	40	20151014
Caelo	Progesteron, mik…	17060903	23249	40	20170315
Caelo	Progesteron, mik…	20002672	25658	50	20200914*
Caelo	Progesteron, mik…	20002672	25658SI	50	20200914*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1111053-01	20718	30	20120119
Euro OTC	Progesteron, mik…	1506033	21868	60	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik…	1506033	21868SI	30	0000010482
Euro OTC	Progesteron, mik…	1506034	21870	60	0000010483
Euro OTC	Progesteron, mik…	1509008	21907	60	20150914*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1511008	22226	60	20151119*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1601009	22301	45	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1601009	22301SI	45	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1601001	22303	45	20160128*
Euro OTC	Progesteron, mik…	1603004	22525	40	20160406*
Euro OTC	Progesteron, mik…	2006018	25273	40	20200716*
Euro OTC	Progesteron, mik…	2006018	25273SI	31	20200716*
Euro OTC	Progesteron, mik…	2103019	25684	50	20210427*
Euro OTC	Progesteron, mik…	2103019	25684SI	50	20210427*
Fagron	Progesteron, mik…	16A20-B02-319103	22830	40	20160209
Fagron	Progesteron, mik…	16A20-B02-319103	22830SI	40	20160209

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 906 Spektren von 20 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert.* Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 14 verschiedenen Chargen.

- 132 795 Spektren aus insgesamt 2455 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 4102 Spektren von 108 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert.*

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	191287	24750	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	21002413	25792	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001	22819	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036	23947	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1802030	24067	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020	24138	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809018	24328	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017	24334	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012-01	24335	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1811033	24345	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901021	24447	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901022	24455	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1904033	24606	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905023	24765	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905022	24790	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1908002	24834	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1908003	24863	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1911006	24962	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1911007	24970	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2001036	25077	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2003037	25110	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2003042	25111	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2003036	25112	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2005019	25255	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2005018	25256	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2007029	25262	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2006017	25263	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2007028	25276	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2010005	25474	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2103020	25683	50
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2108010	25819	50
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2108011	25831	50
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2111009	25917	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2111008	25921	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2203007	26032	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2203006	26034	40
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02-364866	25046	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	22831SI†	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	23249SI†	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23329SI	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	172778	23838SI	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844	40
Caelo	Progesteron, mikronisiert	170609	23844SI	23
Caelo	Progesteron, mikronisiert	191287	24750SI	40

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	21002413	25792SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033	21868SI†	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506034	21870SI†	59
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008	21907SI†	53
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1511008	22226SI†	27
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601001	22303SI†	44
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603004	22525SI†	31
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012	22529SI	29
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013	22556SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1606033	22704SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032	22705SI	38
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609016	22788SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001	22819SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038	23138SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1702026	23148SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1707012	23536SI	28
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	23541SI	25
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012	23732SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036	23947SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1802030	24067SI	32
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020	24138SI	35
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809018	24328SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017	24334SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603012-01	24335SI	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1811033	24345SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901021	24447SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901022	24455SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1904033	24606SI	39
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905023	24765SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905022	24790SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1908002	24834SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1908003	24863SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1911006	24962SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1911007	24970SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2001036	25077SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2003037	25110SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2003042	25111SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2003036	25112SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2005019	25255SI	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2005018	25256SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2007029	25262SI	39
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2006017	25263SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2007028	25276SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2010005	25474SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2103020	25683SI	50
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2108010	25819SI	50
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2108011	25831SI	50
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2111009	25917SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2111008	25921SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2203007	26032SI	40
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2203006	26034SI	40
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02-364866	25046SI	40

- 142 572 Spektren aus insgesamt 2864 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2838 Spektren von 372 *Apo-Ident*-Kunden aus 451 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 427 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	2
	Progesteron, mikronisiert	14253906	1
A.H. 03.06.13 ek: 6,50EUR	Progesteron, mikronisiert	1304014-01	1
AHD	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	1
Alliance Healthcare	Progesteron, mikronisiert	1206024-02	1
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15i11-b05-315224	1
Alliance	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	2
Anzag 07.04.2016	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	1
ANZAG	Progesteron, mikronisiert	12195907	2
Anzag	Progesteron, mikronisiert	13K28-B01-293478	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04-300921	1
Anzag	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	3
Anzag	Progesteron, mikronisiert	2515A-03235	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120613P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-120708P	3
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-141212P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150311P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-150708P	5
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-151114P	9
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-160201P	7
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-170828P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-171101P	31
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-180610P	11
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APC01-181003P	13
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	APOC01-1700828P	2
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-120708P	1
Audor Pharma	Progesteron, mikronisiert	C01-180128	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177207	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177219	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	11177221	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	117348404	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195828	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195905	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195906	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195907	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195912	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195913	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195914	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195920	8
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195924	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195926	19
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12195928	7

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	130404002	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155902	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155921	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155927	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155928	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13155929	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	13HI01-N03	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	140100201	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253911	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253915	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14253929	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-3002016	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-313598	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124910	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15124919	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319601	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319602	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319603	42
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319604	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319607	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319608	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319618	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319619	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15319620	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15C31-808	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308796	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	160100902	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16015B14-315279	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1605013-02	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103601	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103602	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103603	11
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103604	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103605	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103606	12
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103609	30
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103610	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16103613	20
Caelo	Progesteron, mikronisiert	161036303	9
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16D13-B04	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-343284	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060901	41
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060903	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060904	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060905	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060907	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060909	13
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060910	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17060911	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1706093	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149903	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149904	9
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149905	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149906	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17149907	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1719907	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1721bo3342134	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17277801	22
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1734804	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348401	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348402	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348403	10
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348404	13
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348405	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348407	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17348409	4
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1760911	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333671	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-342136	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	1801036-01	16
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18098801	25
Caelo	Progesteron, mikronisiert	182632802	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	182638004	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	182638005	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18263801	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	182638010	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18263802	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18263804	14
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18263807	2
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18263809	6
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18263811	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10	3
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346702	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351435	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18f22-B04-354899	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-355395	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19000591002	13
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19000591005	7
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19051502	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19128702	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01-360450	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	20004179001	5
Caelo	Progesteron, mikronisiert	20004530002	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	20004530003	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	200303701	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	2005019-01	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	2006500002	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	21002413001	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	258/61	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	27121303	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	4814A-03235	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	4817Q-03235	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	7101401	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9031705	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195408	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	9195429	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	B03333671	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	C01-120613	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT160708	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT180317	1
Caelo	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Caeolo/Gehe	Progesteron, mikronisiert	17060903	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Progesteron, mikronisiert	18263801	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Progesteron, mikronisiert	18263804	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Progesteron, mikronisiert	18263804	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Progesteron, mikronisiert	18263809	2
Caesar & Loretz GmbH/No…	Progesteron, mikronisiert	19128705	4
Caesar & Loretz GmbH/No…	Progesteron, mikronisiert	20004530002	1
Caesar & Loretz GmbH/phö	Progesteron, mikronisiert	182638004	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	17060910	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	17348404	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	17348405	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	17348409	2
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	182638004	3
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	182638010	5
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	18263804	5
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	18263809	4
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	20004530002	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	2007029-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Progesteron, mikronisiert	21001388001	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Progesteron, mikronisiert	17060904	1
Caesar & Loretz/Noweda	Progesteron, mikronisiert	19000591004	3
Caesar u Loretz	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Caesar u Loretz	Progesteron, mikronisiert	15124919	1
Caesar&Lorenz	Progesteron, mikronisiert	16103605	1
Caesar/Noweda	Progesteron, mikronisiert	12195912	1
Cealo/Noweda	Progesteron, mikronisiert	16103607	1
Changzhou Jiaerke Pharma	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
China Medica	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	1
Ebert u. Jacobi 16.0…	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Ebert-Jacobi	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	1
EuRho/EuRho	Progesteron, mikronisiert	1904033-01	1
EuRho	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert		2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1111053-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1206024-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1211004-01	5
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	12195924	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	130404001	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1304040-02	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1308015-01	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1401002-01	3
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1403019-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140602202	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406022-02	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1406910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409019-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1409029-1	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	140910-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	141104301	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1411043-01	4
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1502030-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503012-01	7
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1503033-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1506033-01	51

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008_01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-01	7
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1509008-02	31
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160100901	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-01	54
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1601009-02	52
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1603004-01	46
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	34
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-02	45
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160501303	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605013-03	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1605032-01	46
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	160532-01	15
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1609001-01	65
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038-01	30
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170103802	9
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1701038-02	33
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170138-01	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1704012-01	8
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	170502801	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1705028-01	64
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1706009-01	9
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1709012-01	100
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036-01	10
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1801036-02	16
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	18041816	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020-01	55
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1806020-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	180901701	20
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017-01	61
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1809017-02	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1811033-01	64
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1901022-01	36
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1904033-01	6
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	190433-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1905023-01	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1908002-01	10
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	1911007-01	38
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2003037-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	200304201	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2005019-01	19
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2006018-01	91
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	200618-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2007029-01	121
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2010005-01	55
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2103020-01	103
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	2108010-01	92
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	27061713	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5102	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	5104	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	7406022-01	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	818A-03235	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-111218	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	c01-130301	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301(M)	2
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	C01-130301M	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	co1-111218(M)	1
Euro OTC	Progesteron, mikronisiert	HTT160102	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro/ Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	C01-131116(M)	1
EURO/Noweda	Progesteron, mikronisiert	191100701	1
EURO/Noweda	Progesteron, mikronisiert	200304201	1
Euro	Progesteron, mikronisiert	1509008-02	1
Europh-Jenne	Progesteron, mikronisiert	1406022-01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert		2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1-111218	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12A19-N04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12D05-N06	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12G05-N17	6
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N01	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12k05-n07	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	12K05-N07	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13/11-N11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1311-N11	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13AC2-N01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13b08-n01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	6
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13h01-n03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	7
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13I11-N11	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13k28-b30-288261	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288261	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K28-B30-288262	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	13K-B30-288261	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10B0129347	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-b01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14c10-B01-293478	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22B04293476	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293476	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B04-293477	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-B293479	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14D22-Bo4	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14H13-B05-300216	7
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14k11-b04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04_300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-3000920	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11B04300920	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300920	6
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14K11-B04-300921	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14L15-B05-302292	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	14O22-B04-293476	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-805	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-313598	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-313598GB	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-314184	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511-B05-314842	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1511B05-315224	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-B04-304837	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15B12-Bo4-304838	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31B06308439	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308439	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308786	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-308796	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-309790	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-312963	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-313599	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-B06-316105	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15C31-Bo6-308796	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-313598	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314184	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-314842	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	15I11-B05-315224	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1605013-03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	160A20-B02-321373	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16a20-b02-318667	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-318667	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-318668	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321373	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321374	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16a20-b02-321375	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-321375	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16D13-B04-323636	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g115-b04-325136	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325135	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04325136	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325136	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15B04-325279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04325279	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325279	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-325755	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-32579	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04-326487	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04-326487	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328263	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16J05-B04-328303	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16l11-B04-314184	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-302060	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-330995	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16l29b03332060	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-332060	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-332505	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	16L29-B-332061	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341517	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341518	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-342134	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-342135	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-343284	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17060911	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1721B03342134	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1721-B03-342136	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15B03333671	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333671	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333671	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17C15-B03-333672	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17d25-b06	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06-339651	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06-339655	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I08-B04-344773	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-803	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-341516	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-341518	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-341520	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-342135	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03-343284	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18806-B10-349153	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06_B10_349775	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346701	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346702	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-346704	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06B10347484	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-347484	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349153	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349775	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22_B04_354899	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04	4
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F-22-B04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351145	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351435	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-351998	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-352735	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-352736	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18f22-B04-353582	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-353582	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04353582-P201	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-354899	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-354900	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-354901	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-B04-355395	5
Fagron	Progesteron, mikronisiert	18F22-HTT180317	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	1910213235	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01-360448	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01-360449	8
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01-360450	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01-360452	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19A25-B01-360458	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02	9
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02-364866	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02-364867	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02-364868	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02-364869	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H20-F02-364870	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19H2O-F02-364866	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19J22-F05	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19J22-F05-365551	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19J22-F05-365552	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19J22-F05-365553	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19J22-F05-365555	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19K11-F04	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19K11-F04-366029	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	19K11-F04-366033	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-0003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-0004	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	200650-315224	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20103-F01-375531	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20170427Ma6	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12-32269	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12-3722607	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12-372267	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12-372268	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20F18-f12-372269	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12-372274	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	21E11-F01	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	375779	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	5013I-03235	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	ApC01-180128P	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-130301	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-170814	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	C01-171216	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT160502	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT160705	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT180317	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT190101	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT190405	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT200401	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	F01-3740202	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	F02-3648606	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	F05_3655501	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	F05-3655505	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	F12-3722607	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	F12-3722609	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	F12-3722704	2
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140207	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140302	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140413	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT140503	1
Fagron	Progesteron, mikronisiert	HTT150201	3
Fagron	Progesteron, mikronisiert	intern20180619Ma3	1
Fargon	Progesteron, mikronisiert	16L29-B03-332505	1
Fargon	Progesteron, mikronisiert	19J22-F-05-365555	1
Fiebig	Progesteron, mikronisiert	17060909	1
Fiebig	Progesteron, mikronisiert	17I21-B03	1
Fragon	Progesteron, mikronisiert	13A02-N02	1
fragron	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Gehe	Progesteron, mikronisiert	15319608	1
Gehe	Progesteron, mikronisiert	17060903	1
Gehe	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-347484	1
Hubei Gedian Humanwell	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT200401	1
keine Angabe	Progesteron, mikronisiert	1304040-01	2
Klenk	Progesteron, mikronisiert	C01-120322	1
Kögl	Progesteron, mikronisiert	1802398	1
L12	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	1
L12	Progesteron, mikronisiert	17060909	2
L30	Progesteron, mikronisiert	17060910	1
L30	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349775	1
Muster	Progesteron, mikronisiert	HTT150801	1
Muster	Progesteron, mikronisiert	HTT151101	1
Noweda	Progesteron, mikronisiert	18B06-B10-349775	1
Noweda	Progesteron, mikronisiert	19K11-F04-366029	1
Noweda	Progesteron, mikronisiert	F04-3660209	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PHOENIX am 18.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Phoenix 09.12.14	Progesteron, mikronisiert	13H01-N03	1
Phoenix 28.03.2014	Progesteron, mikronisiert	13G11-N02	1
Phoenix/Cealo	Progesteron, mikronisiert	17/21-B03-341517	1
Phoenix	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12	1
Phoenix	Progesteron, mikronisiert	EU-HTT190405	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	13155920	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	15319604	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	15319620	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	1605013-01	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	16A20-B02-319103	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	16G15-B04_325135	1
phönix	Progesteron, mikronisiert	16g15-b04-326487	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	2003042-01	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	20F18-F12-372269	1
Phönix	Progesteron, mikronisiert	21E11-F013778406	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195914	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	12195928	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13155902	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	13A02-N01	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	14C10-B01-293478	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15/11-B05-315224	3
sanacorp	Progesteron, mikronisiert	15124902	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	17D25-B06	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	1809017-01	1
Sanacorp	Progesteron, mikronisiert	19J22-F05	1
Vdl 28.04.14;Preis 39,95	Progesteron, mikronisiert		1
VDL;07.11.14;39,95 euro	Progesteron, mikronisiert	13155921	1

- 179 890 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 173 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Progesteron, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	906	0	132 795
Typ B	0	4102	0	142 572
Typ C	0	2835	3	179 890

Die Substanz/Substanzgruppe *Progesteron, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,3377 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,8537 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8943 % (> 99,7886 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20718	22303	5,05	65,16
21868	21868	0,00	75,88
21870	21870	0,00	73,21
21907	21907	0,00	72,17
22226	22226	0,00	69,40
22301	22301	0,00	74,17
22303	22303	0,00	69,07
22525	22525	0,00	80,14
22830	21907	3,71	76,66
22831	22303	3,74	73,05
23249	25273	5,33	68,85
25273	25273	0,00	68,07
25658	25658	0,00	70,39
25684	25684	0,00	71,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Prolin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21034-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Prolin; L-Prolin; L-Prolinum; Prolinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Prolin	7	4	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Naphazolinhydrochlorid	105,13	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Prolin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Prolin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Prolin	1606010	22677	40	20160714*
Euro OTC	Prolin	1705021	23546	40	20170720*
Euro OTC	Prolin	1801047	23961	40	20180206*
Euro OTC	Prolin	2009012	25418	40	20200928*
Euro OTC	Prolin	2111021	25916	40	20220112*
Fagron	Prolin	15D13-B02-308152	22270	60	1704059
Fagron	Prolin	16J14-B01-327195	23109	40	20161116

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Prolin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Prolin	L1210046-01	21103	40
Euro OTC	Prolin	1606010-01	23013	40
Euro OTC	Prolin	1812009	24419	40
Euro OTC	Prolin	1909002	24844	40
Euro OTC	Prolin	1606010-01	23100	40
Euro OTC	Prolin	2111021	25916SI†	10

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Prolin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

†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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Prolin	L1210046-03	1

- 182 727 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 620 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Prolin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Prolin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	1	0	182 727

Die Substanz/Substanzgruppe *Prolin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9011 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22270	22270	0,00	217,94
22677	22677	0,00	171,27
23109	22270	4,74	220,16
23546	23546	0,00	190,95

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23961	23961	0,00	214,59
25418	25418	0,00	220,75
25916	25916	0,00	221,94

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Promethazinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20208-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Promethazinhydrochlorid; Promethazini hydrochloridum; Promethazinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Promethazinhydrochlorid	2	2	4

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Amitriptylinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chlorprothixenhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Methadonhydrochlorid	91,44	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Promethazinhydro…	13119214	21690	60	20130506
Caelo	Promethazinhydro…	161466	22628	40	20160621*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 601 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Promethazinhydrochlorid	17058601	23248	40
Caelo	Promethazinhydrochlorid	170586	23324	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 4 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Promethazinhydrochlorid	11352305	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	13119211	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	17058601	1
Caelo	Promethazinhydrochlorid	19051805	1

- 182 724 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 617 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Promethazinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	133 601
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	4	0	182 724

Die Substanz/Substanzgruppe *Promethazinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21690	22628	4,60	119,26
22628	22628	0,00	123,31

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Propranololhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20954-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propranololhydrochlorid; Propranololi hydrochloridum; Propranololum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Propranololhydrochlorid	6	3	148

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Thalidomid	110,54	26,25
⋮	⋮	⋮
Atropinsulfat	>50	77,54
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	112,38
Phenytoin	>50	128,59
Saccharin-Natrium	>50	161,23
Kaliumsorbat	>50	240,36
Chinolingelb	>50	249,24
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	324,52
Hydrocortison	>50	334,58
Calciumorotat-Dihydrat	>50	455,61
Aescin, wasserlöslich	>50	647,09

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Propranololhydro…	12370712	21396	60	20130116
Caelo	Propranololhydro…	12370712	21410	60	20130116
Caelo	Propranololhydro…	15283302	22590	40	20150929
Fagron	Propranololhydro…	13I13-N04	20954	40	1402307
Fagron	Propranololhydro…	15F16-B02-312979	22591	40	20150630
Fagron	Propranololhydro…	18D23-B09-363591	25174	40	20180525
Fagron	Propranololhydro…	20G30-F01-373061	25483	40	20200828

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Propranololhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propranololhydrochlorid	171722	23650	40
Caelo	Propranololhydrochlorid	173330	23836	40
Caelo	Propranololhydrochlorid	192472	24878	40
Fagron	Propranololhydrochlorid	20G30-F01-373061	25483SI†	40

- 146 514 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1015 Spektren von 419 *Apo-Ident*-Kunden aus 167 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid*.

†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.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 146 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
/O. Geilenkirchen	Propranololhydrochlorid	15422502	1
AHD	Propranololhydrochlorid	15422501	1
AHD	Propranololhydrochlorid	17172204	2
AHD	Propranololhydrochlorid	17333001	1
AHD	Propranololhydrochlorid	17333006	1
AHD	Propranololhydrochlorid	18179402	3
AHD	Propranololhydrochlorid	941895	1
Alliance health	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	1
allianz	Propranololhydrochlorid	15283302	1
apomix	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
Audor Pharma	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	1
Caelo	Propranololhydrochlorid		1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370703	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370709	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370710	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12a27-n04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379804	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379807	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	13379809	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	13I13N04	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	150082405	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082401	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082404	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15082405	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	15179405	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283301	12
Caelo	Propranololhydrochlorid	15283302	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	154225	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422501	13
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422502	14
Caelo	Propranololhydrochlorid	15422505	7
Caelo	Propranololhydrochlorid	1542251	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	3
Caelo	Propranololhydrochlorid	15k11-B01	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138302	10
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138304	12
Caelo	Propranololhydrochlorid	16138306	7
Caelo	Propranololhydrochlorid	1616E-03609	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-330547	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-333442	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17106PRRII	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1712203	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1712204	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1712205	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172203	20
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172204	18
Caelo	Propranololhydrochlorid	17172205	8
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333001	32

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propranololhydrochlorid	173330015654	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333005	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333006	12
Caelo	Propranololhydrochlorid	17333008	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	1733301	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	1733306	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-342731	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-345013	4
Caelo	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-347251	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179402	62
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179403	29
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179405	41
Caelo	Propranololhydrochlorid	18179406	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-359713	5
Caelo	Propranololhydrochlorid	19247001	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	192472001	37
Caelo	Propranololhydrochlorid	192472002	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	192472003	25
Caelo	Propranololhydrochlorid	192472008	12
Caelo	Propranololhydrochlorid	20003220002	13
Caelo	Propranololhydrochlorid	20003220003	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	20003220004	10
Caelo	Propranololhydrochlorid	2000322004	2
Caelo	Propranololhydrochlorid	2003220002	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	210002211001	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	21002211001	12
Caelo	Propranololhydrochlorid	21002211002	6
Caelo	Propranololhydrochlorid	2771	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	m130104	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M130104	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M141203	1
Caelo	Propranololhydrochlorid	M180207	1
Caeo/Noweda	Propranololhydrochlorid	15283302	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Propranololhydrochlorid	15422502	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Propranololhydrochlorid	18179405	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Propranololhydrochlorid	192472003	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Propranololhydrochlorid	20003220002	1
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Propranololhydrochlorid	18179403	5
Caesar & Loretz GmbH/ S...	Propranololhydrochlorid	192472008	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Propranololhydrochlorid	20003220002	2
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Propranololhydrochlorid	18179402	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Propranololhydrochlorid	18179405	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Propranololhydrochlorid	192472001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Propranololhydrochlorid	18179402	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Propranololhydrochlorid	18179403	1
Caesar & Loretz GmbH/P	Propranololhydrochlorid	192472001	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Propranololhydrochlorid	192472001	3
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Propranololhydrochlorid	192472003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Propranololhydrochlorid	20003220004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Propranololhydrochlorid	21002211001	1
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid		1
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	18179402	7
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	18179403	10
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	18179405	14
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	19247001	1
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	192472001	7

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	192472003	8
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	192472008	10
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	20003220002	6
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	20003220004	4
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	21002211001	4
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	21002211002	2
Caesar & Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	M180207	3
Caesar u Loretz	Propranololhydrochlorid	13379807	1
Caesar&Loretz GmbH	Propranololhydrochlorid	18179405	1
Caleo	Propranololhydrochlorid	192472008	1
Calo/AHD	Propranololhydrochlorid	15082401	1
Caselo	Propranololhydrochlorid	18179405	1
Changhzhou Yabang Pharm...	Propranololhydrochlorid	20G30-F01-373061	1
Changzhou Yabang Pharma...	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13379806	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	15K11B01-320607	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	1
Euro OTC	Propranololhydrochlorid	16138304	2
Fagron	Propranololhydrochlorid		2
Fagron	Propranololhydrochlorid	10L20N08	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	11D01-N11	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11I19-N09	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	11L01-N05	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	12A27-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12D27-N14	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-N06	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	12F29-NO6	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06N07	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	1313-N04	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15_B40-297021	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-289355	11
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-294297	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	13E15-B40-297021	6
Fagron	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	9
Fagron	Propranololhydrochlorid	13J13-N04	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	13l13-N04	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16B02312979	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15F16-B02-312979	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11_B01_322717	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01_320607	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-16401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-316401	12
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-320607	8
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	15K11-Bo1-316401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16138302	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	16
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09B09330547	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-330547	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09333442	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-333442	13
Fagron	Propranololhydrochlorid	17333001	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-30048	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17k22-B03-342731	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-342731	8
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-345013	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K-22-B03-345013	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17k22-b03-347251	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-347251	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-b03-350048	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-350048	6
Fagron	Propranololhydrochlorid	18041807	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D_23-B09-351774	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B0	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09	11
Fagron	Propranololhydrochlorid	18d23b09351774	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	13
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	7
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-357778	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-359713	17
Fagron	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-363591	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	20250711-8	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	20G30-F01	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	20G30-F01-0001	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	20G30-F01-37	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	20G30-F01-373060	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	20G30-F01-373061	5
Fagron	Propranololhydrochlorid	21J13-F02-380307	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	28051508	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRII	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3050PRRII	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	31101201	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3112U-03609	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	3913M-03609	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	402310015	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	4071401	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	5101	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	700556-0001	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	8D23-B09-3577781	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	9CMK6AA71374	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	9L09-N06	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	B09-3635901	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	F01-3730600	2
Fagron	Propranololhydrochlorid	F01-3730601	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	M130104	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	M141203	1
Fagron	Propranololhydrochlorid	M151204	3
Fagron	Propranololhydrochlorid	M170602	4
Fagron	Propranololhydrochlorid	M180207	6
Fagron	Propranololhydrochlorid	M200409	3
Fargon/Noweda	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	2
Fargon	Propranololhydrochlorid	12K06-N07	1
Fargon	Propranololhydrochlorid	18D23-B09	1
Fargon	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-359713	1
Fargon	Propranololhydrochlorid	M140808	1
Fischar/Alliance Health…	Propranololhydrochlorid	18D23-B09	2
fragon/AHD	Propranololhydrochlorid	13/13-N04	1
Fragon/Anzag	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-359713	1
Gehe Kassel 26.06.2015	Propranololhydrochlorid	15082401	1
Gehe	Propranololhydrochlorid		1
Gehe	Propranololhydrochlorid	16E09-B09	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Propranololhydrochlorid	17172203	1
Gehe	Propranololhydrochlorid	17172205	2
Gehe	Propranololhydrochlorid	18179403	1
GEHE	Propranololhydrochlorid	18179405	1
Gehe	Propranololhydrochlorid	18D23	1
Gutenberg-Apotheke	Propranololhydrochlorid	13I13-N04	1
Hedinger, Kehr /07.03.19	Propranololhydrochlorid	18179402	3
Ichthyol-Gesellschaft/P…	Propranololhydrochlorid	16138302	1
InfectoPharm	Propranololhydrochlorid	J0512011	1
Inresa 22.09.15	Propranololhydrochlorid	3043PRRII	1
IPCA / Noweda	Propranololhydrochlorid	192472003	2
Jenne	Propranololhydrochlorid	17333001	1
JENNE	Propranololhydrochlorid	17333001	1
Kehr	Propranololhydrochlorid	M180207	1
kontrolle	Propranololhydrochlorid	kontrolleAP210113-01	1
L12	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
L12	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-350048	1
L12	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	1
L30	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-320607	1
Land IpCA Laboratories	Propranololhydrochlorid	15422502	1
Löwen City-Apotheke Bar…	Propranololhydrochlorid	4012013	1
Nachprüfung	Propranololhydrochlorid	2082019-1	1
Noweda	Propranololhydrochlorid		1
Noweda	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	1
Noweda	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	2
Noweda	Propranololhydrochlorid	18179402	2
Noweda	Propranololhydrochlorid	192472001	1
Phoenix/Fargron	Propranololhydrochlorid	15K11-B01-322717	2
Phoenix	Propranololhydrochlorid	16138304	1
Phoenix	Propranololhydrochlorid	17K22-B03-344247	1
Phoenix	Propranololhydrochlorid	18179402	1
Phoenix	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-355583	1
Phoenix	Propranololhydrochlorid	192472003	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	15k11-b01-322717	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	15k11-B01-322717	1
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09-b09	1
phönix	Propranololhydrochlorid	16e09b09326637	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	16E09-B09-326637	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	17172203	1
Phönix	Propranololhydrochlorid	18179402	1
phönix	Propranololhydrochlorid	2/AKD3	1
PHÖNIX	Propranololhydrochlorid	21002211002	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	12370712	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	16138304	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-351774	1
Sanacorp	Propranololhydrochlorid	20G30-F01	1
VDL	Propranololhydrochlorid	18D23-B09-359713	1
WE:Phönix 12.08.2016	Propranololhydrochlorid	15422502	1

- 181 713 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 454 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid-* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propranololhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	160	0	146 514
Typ C	0	1012	3	181 713

Die Substanz/Substanzgruppe *Propranololhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7044 % (> 99,4089 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20954	20954	0,00	243,25
21396	20954	4,38	232,80
21410	20954	21,49	241,26
22590	20954	8,86	241,63
22591	20954	25,31	226,57
25174	20954	34,73	224,26
25483	20954	44,43	224,15

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Propyl-4-hydroxybenzoat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20981-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyl-4-hydroxybenzoat; Propylis parahydroxybenzoas; Propylium parahydroxybenzoicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Propyl-4-hydroxybenzoat	4	1	65

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Methyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	90,53	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	11373523	20981	40	1402440
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	13365009	21758	60	20131203
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	162595	22754	40	20161005*
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	162595	22765	40	20161005*
Caelo	Propyl-4-hydroxy…	190732	24497	40	20190404*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	171970	23675	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 254 Spektren von 182 *Apo-Ident*-Kunden aus 68 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 64 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	1
Anzag	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat		1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1108211931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102609	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102611	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11102624	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11121709	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373512	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373518	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	113735223	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373523	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373524	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13051504	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100208	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	7
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100217	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100218	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100219	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365006	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365009	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365011	5
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	13365012	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	8
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359006	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359008	24
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359009	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359019	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359020	4
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359025	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246501	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15246502	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	15276514	4
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259505	13
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259516	15
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259520	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	16359006	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343101	11
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343105	3
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343108	8
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343110	8
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	19073203	8
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	1913I-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700002	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700004	24
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700009	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	19170004	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	21000733001	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	21000733002	2
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	220420	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	221014PAS01	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	290114PML03	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3041408	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3115M-01931	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	3217M-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	4314U-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	713Q-01931	1
Caelo	Propyl-4-hydroxybenzoat	82792159	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Propyl-4-hydroxybenzoat	19073203	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Propyl-4-hydroxybenzoat	19073203	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343108	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343110	1
Caesar & Loretz GmbH	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700004	8
Caesar & Loretz GmbH	Propyl-4-hydroxybenzoat	21000733002	1
Caesar & Loretz GmbHAnzag	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700004	1
Caesar & Loretz	Propyl-4-hydroxybenzoat	15276514	1
Caesar &Loretz GmbH	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Caesar/Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	3710M-01931	2
Carlo/Phönix/5,95	Propyl-4-hydroxybenzoat	19073203	1
Euro OTC	Propyl-4-hydroxybenzoat	2509025	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	12B13-N04	1
Fagron	Propyl-4-hydroxybenzoat	610M-01931	1
GATT-KOLLER/PHOENIX	Propyl-4-hydroxybenzoat	5080/11130214	1
Gatt-Koller	Propyl-4-hydroxybenzoat	1800302	1
Gehe 5.3.14	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Gehe	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259505	1
Hänseler	Propyl-4-hydroxybenzoat		1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373505	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359005	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	14359020	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343101	1
Noweda	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343105	1
PHOENIX 10.03.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Phoenix	Propyl-4-hydroxybenzoat	13100215	1
Phoenix	Propyl-4-hydroxybenzoat	19073203	1
Phönix 14.01.2014	Propyl-4-hydroxybenzoat	11373526	1
Phönix	Propyl-4-hydroxybenzoat	17343108	1
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259505	1
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	16259516	1
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	191700004	1
Sanacorp	Propyl-4-hydroxybenzoat	AKD3	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Propyl-4-hydroxybenzoat	84/11	1

- 182 474 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 556 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyl-4-hydroxybenzoat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	237	17	182 474

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyl-4-hydroxybenzoat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	93,3071 % (> 92,1260 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20981	20981	0,00	169,25
21758	20981	11,38	162,88
22754	22754	0,00	179,22
22765	22765	0,00	175,65
24497	24497	0,00	185,97

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Propyphenazon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20805-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Propyphenazon; Propyphenazonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Propyphenazon	5	3	33

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Phenazon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylbutazon	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Griseofulvin	86,75	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Propyphenazon	12039103	20805	40	1402051
Caelo	Propyphenazon	13332206	21454	60	20131009
Fagron	Propyphenazon	16E02-B08-327928	23261	40	20160602
Fagron	Propyphenazon	16H25-B01-334972	23922	40	20161227
Fagron	Propyphenazon	20C20-B08-202174	25492	40	20200326

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 220 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 481 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Propyphenazon	15348908	23254	40
Caelo	Propyphenazon	172776	23861	40
Caelo	Propyphenazon	190190	24528	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 75 Spektren von 29 *Apo-Ident*-Kunden aus 38 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren

in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Propyphenazon	19019003	1
Caelo	Propyphenazon	12039101	2
Caelo	Propyphenazon	12039103	1
Caelo	Propyphenazon	12039112	1
Caelo	Propyphenazon	13036702	2
Caelo	Propyphenazon	13137104	1
Caelo	Propyphenazon	13332205	3
Caelo	Propyphenazon	15122502	1
Caelo	Propyphenazon	15122504	3
Caelo	Propyphenazon	15122505	1
Caelo	Propyphenazon	15348901	2
Caelo	Propyphenazon	15348902	2
Caelo	Propyphenazon	15348904	2
Caelo	Propyphenazon	15348908	2
Caelo	Propyphenazon	15348910	1
Caelo	Propyphenazon	15348912	2
Caelo	Propyphenazon	15348913	6
Caelo	Propyphenazon	15348914	2
Caelo	Propyphenazon	17351302	1
Caelo	Propyphenazon	17351304	4
Caelo	Propyphenazon	17351305	1
Caelo	Propyphenazon	190190003	3
Caelo	Propyphenazon	19019003	2
Caesar & Loretz GmbH	Propyphenazon	17351304	1
Caleo/Direkt	Propyphenazon	19019003	1
Caleo/Noweda	Propyphenazon	15348913	1
Euro OTC	Propyphenazon		1
Fagron	Propyphenazon	13B12-B02-297171	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03	2
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-302291	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-311715	3
Fagron	Propyphenazon	13k20-b03-319137	1
Fagron	Propyphenazon	13K20B03319137	1
Fagron	Propyphenazon	13K20-B03-319137	3
Fagron	Propyphenazon	13K-B03-319137	1
Fagron	Propyphenazon	16E02-B08-327928	2
Fagron	Propyphenazon	17G03-B01-347588	2
Fagron	Propyphenazon	20A15-B04-196781	1
Fagron	Propyphenazon	20C20-B08-202174	1
Fargon	Propyphenazon	11H31-N07	1
Gatt-Koller / Phoenix	Propyphenazon	419/02123112	1
Gatt-Koller	Propyphenazon	1800011	1
Nachprüfung vom 31.02.2…	Propyphenazon	13B12-B02-297171	1
Pharmachem	Propyphenazon	15348913	1
Raben-Apotheke Mildenau	Propyphenazon	12039103	1

- 182 653 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 583 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Propyphenazon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	220	0	133 481
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	75	0	182 653

Die Substanz/Substanzgruppe *Propyphenazon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,2727 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 92,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20805	20805	0,00	105,38
21454	20805	14,32	104,56
23261	20805	17,82	110,46
23922	20805	25,14	113,42
25492	20805	18,19	107,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pyridoxal-5-phosphat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20830-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxal-5-phosphat; Pyridoxali phosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Pyridoxal-5-phosphat	9	4	11

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	50,95	–
⋮	⋮	⋮
Natriumcitrat	>50	78,67
Levocarnitin	>50	178,34
Capsaicin	>50	192,67
Oxybutyninhydrochlorid	>50	202,07
Alfatradiol	>50	204,22
Chininhydrochlorid	>50	310,28
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	394,68
Prednicarbat, mikronisiert	>50	407,75
Methoxsalen	>50	491,34
Heparin-Natrium	>50	533,84
Cyproteronacetat	>50	559,32
Norethisteronacetat	>50	639,51
Tetracain	>50	712,79
Amitriptylinhydrochlorid	>50	862,64
Valin	>50	1068,93
Triclosan	>50	1170,68
Saccharose	>50	1338,86
Amifampridin	>50	1399,95

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1302029-01	20830	40	8897

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1302029-01	21097	40	20130315
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1701015	23133	40	20170220*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1701015-01	23276	40	20170220
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1808030	24329	40	20181019*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1902022	24542	40	20190320*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1908001	24833	40	20190903*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	1910027	24923	40	20191217*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	2102013	25594	40	20210317*
Euro OTC	Pyridoxal-5-phos…	2104017	25674	40	20210602*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 180 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1711030	23877	40
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	2001043	25130	40
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	2003038	25151	40
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	2110012	25876	50
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	2110012	25876SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 494 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat*.

- 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
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	20171202	1
Denk	Pyridoxal-5-phosphat	C041402802	1
EuRho	Pyridoxal-5-phosphat	2003038-01	4
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1701015-01	3
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1711030-01	2
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1808030	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1808030-01	2
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1808030-02	4
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1902022-01	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	1908001-01	4
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	2003038-01	1
Euro OTC	Pyridoxal-5-phosphat	2003038-02	1
Fagron	Pyridoxal-5-phosphat	2001043-01	1
Inresa Arznei	Pyridoxal-5-phosphat	13100411	1

- 182 701 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 608 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxal-5-phosphat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	180	0	146 494
Typ C	0	27	0	182 701

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxal-5-phosphat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20830	20830	0,00	106,15
21097	20830	7,01	109,76
23133	23133	0,00	103,35
23276	20830	14,55	115,14
24329	24329	0,00	166,43
24542	24542	0,00	127,46
24833	24833	0,00	131,26
24923	24923	0,00	145,86
25594	25594	0,00	130,76
25674	25674	0,00	123,17

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pyridoxinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20440-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Pyridoxinhydrochlorid; Pyridoxini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Pyridoxinhydrochlorid	7	8	48

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bromhexinhydrochlorid	Validierung mit Typ B-Spektren
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	120,45	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Pyridoxinhydroch…	14262302	21675	60	20141002
Caelo	Pyridoxinhydroch…	162225	22770	40	20160825*
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1401044-01	21678	60	20140221
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1407009-01	21773	60	20140807
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1507012	21846	60	20150721*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Pyridoxinhydroch…	1601039	22300	60	20160203*
Fagron	Pyridoxinhydroch…	22B07-B25-218396	26145	40	20220423

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 380 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 321 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	180287	24024	40
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	21004047002	25973	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063	22569	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1608035	22798	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1710014	23735	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1806022-01	24189	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1908009	24838	40
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	2107011	25778	50
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	21004047002	25973SI	10
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	22B07-B25-218396	26145SI†	20

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 314 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 102 Spektren von 28 *Apo-Ident*-Kunden aus 49 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*.

- 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	Pyridoxinhydrochlorid	11021406	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12102510	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102509	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102510	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	13102516	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262302	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	14262306	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218702	6
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218707	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218709	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218710	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	15218713	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222501	5
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222504	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222506	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222514	3
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222515	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222520	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	16222521	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	18028703	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	18217603	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	18217614	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	19091203	2
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	20003108002	1
Caelo	Pyridoxinhydrochlorid	21004047002	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Pyridoxinhydrochlorid	18217608	5
Caesar & Loretz GmbH D-...	Pyridoxinhydrochlorid	11197009	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214102	5
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214110	2
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214115	7
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Pyridoxinhydrochlorid	12214119	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Pyridoxinhydrochlorid	18217608	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Pyridoxinhydrochlorid	19091203	1
Caesar & Loretz GmbH	Pyridoxinhydrochlorid	18217603	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Pyridoxinhydrochlorid	18217606	1
Caesar & Loretz GmbH	Pyridoxinhydrochlorid	190912002	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1110001-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1206022-02	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1601039-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1604063-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	160803501	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1608035-02	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	17001401	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1710014-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1806022-01	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	180602202	1
Euro OTC	Pyridoxinhydrochlorid	1908009-02	4
euro-oct	Pyridoxinhydrochlorid	UQ60313085/0	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	12e02-n02	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	1608035-01	1
Fagron	Pyridoxinhydrochlorid	L13080030	1
Farmalabor	Pyridoxinhydrochlorid	P1701531-000	1

- 182 626 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 572 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Pyridoxinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	360	0	146 314
Typ C	0	102	0	182 626

Die Substanz/Substanzgruppe *Pyridoxinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 94,1176 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21675	21846	8,86	211,01
21678	21846	8,84	210,56
21773	21846	1,78	214,06
21846	21846	0,00	213,59
22300	22300	0,00	214,30
22770	22770	0,00	213,79
26145	21846	11,17	213,56

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Resorcin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20938-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Resorcin; Resorcinolum; Resorcinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Resorcin	6	3	87

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hydrochinon	36,15	–
Natriumcromoglicat	94,48	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Resorcin	13293108	21471	60	AR-15-FG-006906-01
Caelo	Resorcin	161533	22632	40	20160524*
Caelo	Resorcin	182166	25196	40	20181114*
Fagron	Resorcin	12G24-N04	20938	40	1401462
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706	40	20130606
Fagron	Resorcin	19J21-B16-195450	25171	40	20191105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 260 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 441 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 145 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.

- 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	Resorcin	20003735	25736	50
Caelo	Resorcin	21004158	26005	40
Fagron	Resorcin	17H03-B11-338899	23921	40
Caelo	Resorcin	21004158	26005SI	10
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	21706†	5

- 146 529 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 205 Spektren von 137 *Apo-Ident*-Kunden aus 92 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Resorcin*.

- 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.

†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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Resorcin	18216615	1
Caelo	Resorcin	10111210	1
Caelo	Resorcin	10218809	2
Caelo	Resorcin	11309610	4
Caelo	Resorcin	11d29-n14	2
Caelo	Resorcin	12255614	2
Caelo	Resorcin	12G24-N04	2
Caelo	Resorcin	13/18-B19-291534	1
Caelo	Resorcin	13293103	1
Caelo	Resorcin	13293110	1
Caelo	Resorcin	13293115	2
Caelo	Resorcin	15009502	1
Caelo	Resorcin	15009507	8
Caelo	Resorcin	15009511	4
Caelo	Resorcin	15009515	2
Caelo	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Caelo	Resorcin	16/13082	1
Caelo	Resorcin	16153306	1
Caelo	Resorcin	16153307	1
Caelo	Resorcin	16153309	8
Caelo	Resorcin	16153312	1
Caelo	Resorcin	16153313	5
Caelo	Resorcin	16271807	1
Caelo	Resorcin	16D29-B01	1
Caelo	Resorcin	18015601	1
Caelo	Resorcin	18015603	1
Caelo	Resorcin	18111703	1
Caelo	Resorcin	18130901	2
Caelo	Resorcin	182166002	1
Caelo	Resorcin	18216601	1
Caelo	Resorcin	18216603	6
Caelo	Resorcin	18216607	1
Caelo	Resorcin	18216609	1
Caelo	Resorcin	18216610	1
Caelo	Resorcin	18216611	6
Caelo	Resorcin	19061305	1
Caelo	Resorcin	19J21-16-I95450	1
Caelo	Resorcin	20003735002	2
Caelo	Resorcin	2003735006	1
Caelo	Resorcin	2041512	1
Caelo	Resorcin	206370-0003	1
Caelo	Resorcin	24092001	1
Caelo	Resorcin	5052	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Resorcin	18216603	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Resorcin	182166002	1
Caesar & Loretz GmbH	Resorcin	18216607	1
Caesar & Loretz GmbH	Resorcin	18216609	1
Caesar & Loretz GmbH	Resorcin	18216613	1
Caesar & Loretz GmbH	Resorcin	20003735005	2
Euro OTC	Resorcin	11/13-N02	1
Euro OTC	Resorcin	16D29-B01-329760	1
Fagron	Resorcin	10B01-N06	2
Fagron	Resorcin	11/13-N02	2
Fagron	Resorcin	11/13-no2	1
Fagron	Resorcin	1112013A	1
Fagron	Resorcin	118b09291534	1
Fagron	Resorcin	11A19-N09	1
Fagron	Resorcin	11L19-N19	2
Fagron	Resorcin	12G24-N004	1
Fagron	Resorcin	12g24-N04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Resorcin	12G24-N04	10
Fagron	Resorcin	12K30-N03	4
Fagron	Resorcin	13/17071	1
Fagron	Resorcin	13/18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	13E24-N10	8
Fagron	Resorcin	13I18-B09	2
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291533	1
Fagron	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Fagron	Resorcin	14/15-B02-307749	1
Fagron	Resorcin	14/16062	1
Fagron	Resorcin	14/19050	1
Fagron	Resorcin	1415B02307749	1
Fagron	Resorcin	14G10B06	1
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296296	7
Fagron	Resorcin	14G10-B06-296297	2
Fagron	Resorcin	14J15-B02	2
Fagron	Resorcin	14J15-B02-307749	5
Fagron	Resorcin	15/18082	1
Fagron	Resorcin	15K24-B02-317584	3
Fagron	Resorcin	1613082	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01	1
Fagron	Resorcin	16d29b01323046	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01-323046	4
Fagron	Resorcin	16D29-B01-329760	3
Fagron	Resorcin	16d29b01332738	1
Fagron	Resorcin	16D29-B01-332738	2
Fagron	Resorcin	17H03-B11-338899	3
Fagron	Resorcin	17H03-B11-342399	1
Fagron	Resorcin	18/19081	1
Fagron	Resorcin	18B08-B05-347787	8
Fagron	Resorcin	18K20-B01-355679	1
Fagron	Resorcin	19J21-B16195450	1
Fagron	Resorcin	19J21-B16-195450	1
Fagron	Resorcin	20129-B13	1
Fagron	Resorcin	20L29-B13	1
Fagron	Resorcin	2112I-02170	1
Fargon/ Phönix	Resorcin	16D29-B01-323046	1
Fargon	Resorcin	15K24-B02-317584	1
Gehe	Resorcin	11L13-N02	1
Gehe	Resorcin	13E24-N10	1
L12	Resorcin	16153306	1
Noweda/Fargon	Resorcin	16029-B01-329760	1
Noweda	Resorcin	1318b09291533	1
Noweda	Resorcin	13E24-N10	1
Noweda	Resorcin	14G10-B06-296	1
Phoenix WE: 13.07.2015	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Phoenix goettin	Resorcin	13I18-B09-291534	1
Phönix Gotha	Resorcin	14G10-B06-296296	1
Sanacorp	Resorcin	16D29-Bo1-323046	1
vdl	Resorcin	12G24-N04	1

- 182 523 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 530 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Resorcin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	260	0	133 441
Typ B	0	145	0	146 529
Typ C	0	193	12	182 523

Die Substanz/Substanzgruppe *Resorcin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,8621 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	94,1463 % (> 92,6829 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20938	20938	0,00	49,19
21471	21471	0,00	44,68
21706	21471	7,64	40,67
22632	22632	0,00	44,14
25171	21471	11,23	40,36
25196	25196	0,00	43,34

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ribavirin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22346-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ribavirin; Ribavirinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ribavirin	2	2	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bacitracin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	130,08	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Ribavirin	1308001	22382	45	20130902*
Euro OTC	Ribavirin	1604012	22528	40	20160428*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 616 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Ribavirin	1304027-01	22346	45
Euro OTC	Ribavirin	1304027-02	23023	40

- 146 589 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ribavirin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	85	0	133 616
Typ B	0	85	0	146 589
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Ribavirin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22382	22382	0,00	215,87
22528	22528	0,00	235,63

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Riboflavin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20409-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavin; Riboflavinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Riboflavin	12	8	49

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Griseofulvin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Riboflavinphosphat-Natrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Polymyxin-B-sulfat	50,98	11,44
⋮	⋮	⋮
Bacitracin	>50	29,83
Colistinsulfat	>50	31,73
Amphotericin B	>50	44,03
Cyanocobalamin	>50	55,13
Calciumpantothenat	>50	61,36
Tosylchloramid-Natrium	>50	62,97
Triamcinolon, mikronisiert	>50	63,89
Estradiol-Hemihydrat	>50	75,21
Calciumglycerophosphat	>50	77,27
Scopolaminhydrobromid	>50	78,94
Nystatin	>50	88,47
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	97,84
Selenhefe	>50	104,14
Estriol	>50	115,74
Natriumhyaluronat	>50	116,47
Methylcobalamin	>50	118,57
Gelatine, weiß	>50	125,55
SyrSpend® SF Alka	>50	158,35

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	158,73
Reisstärke	>50	167,37
Oxalsäure	>50	204,97
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	276,01
Maisstärke	>50	300,60
SyrSpend® SF pH4	>50	318,70
Fructose	>50	322,77
Weizenstärke	>50	355,82
Kartoffelstärke	>50	359,23

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Riboflavin	12003317	20925	40	1405155
Caelo	Riboflavin	13305203	21389	60	AR-15-FG-005686-01
Caelo	Riboflavin	14322008	22492	40	AR-16-FG-013669-01
Caelo	Riboflavin	21000916	25654	40	20210408*
Euro OTC	Riboflavin	1701050	23004	40	20170214*
Euro OTC	Riboflavin	1701050-01	23091	40	20170214
Euro OTC	Riboflavin	2002026	25157	40	20200512*
Euro OTC	Riboflavin	2102005	25600	40	20210330*
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20825	40	AR-15-FG-000733-01
Fagron	Riboflavin	13D02-N03	20914	40	20130405
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	21955	60	20150819
Fagron	Riboflavin	16B18-B06-319026	22655	40	AR-16-FG-014466-01
Fagron	Riboflavin	17G14-B05-337885	23714	40	AR-18-FG-000141-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 133 141 Spektren aus insgesamt 2457 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Riboflavin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 8 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Riboflavin	15330708	23579	40
Caelo	Riboflavin	172722	23649	40
Caelo	Riboflavin	192609	24884	40
Euro OTC	Riboflavin	1707017	23612	40
Euro OTC	Riboflavin	1801018	23880	40
Euro OTC	Riboflavin	1809004	24297	40
Euro OTC	Riboflavin	1810005	24307	40
Euro OTC	Riboflavin	2009015	25423	40

- 146 354 Spektren aus insgesamt 2913 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 75 Spektren von 40 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 49 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag/Anzag 11.09.18	Riboflavin	18B22-B01-347142	1
Caelo	Riboflavin	15330708	2
Caelo	Riboflavin	17272204	2
Caelo	Riboflavin	17G14-B05-337885	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Riboflavin	19000560002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Riboflavin	18123401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Riboflavin	21000916002	1
EuRho	Riboflavin	1810005-01	1
Euro OTC	Riboflavin	1701050-02	1
Euro OTC	Riboflavin	1707017-01	1
Euro OTC	Riboflavin	19G17-B07	1
Euro OTC	Riboflavin	2102005-02	1
Euro OTC	Riboflavin	L1210048-01	1
Euro OTC	Riboflavin	L1305039-01	1
Fagr9n 06.11.19	Riboflavin	19F10B07191754	1
Fagron	Riboflavin	11K02-N01	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287533	1
Fagron	Riboflavin	13J29-B04-287534	1
Fagron	Riboflavin	14B03B07292071	1
Fagron	Riboflavin	14E01-B10-296718	2
Fagron	Riboflavin	14K03-B04-304718	1
Fagron	Riboflavin	15G20-B13-310997	2
Fagron	Riboflavin	15I09-B02-315216	1
Fagron	Riboflavin	167720-0005	1
Fagron	Riboflavin	16B18_b06_319026	1
Fagron	Riboflavin	16B18-B06-321484	1
Fagron	Riboflavin	16E18-B05-325274	1
Fagron	Riboflavin	16E-18-B05-325274	1
Fagron	Riboflavin	16I12-B05-329618	1
Fagron	Riboflavin	16J12-B05-329618	2
Fagron	Riboflavin	1701050-01	1
Fagron	Riboflavin	17G14-B05-337885	1
Fagron	Riboflavin	17H10-B06-340170	3
Fagron	Riboflavin	18822-B01-347142	2
Fagron	Riboflavin	18D05-B04	1
Fagron	Riboflavin	18D05B04349962	1
Fagron	Riboflavin	18J10-B01	2
Fagron	Riboflavin	18J10-B01-355004	4
Fagron	Riboflavin	18J10-B01-356142	1
Fagron	Riboflavin	19F10-B07-191754	4
Fagron	Riboflavin	19F-10-B07-191754	1
Fagron	Riboflavin	19g17-b07-192788	1
Fagron	Riboflavin	19G17-B07-192788	3
Fagron	Riboflavin	19G17-B07-200577	2
Fagron	Riboflavin	19GT-B07-192788	2
Fagron	Riboflavin	20a14-b04-196790	1
Fagron	Riboflavin	20A14-B04-196790	1
Fagron	Riboflavin	20A14-BO4-196790	1
Fagron	Riboflavin	21D07-B10-218559	1
Fagron	Riboflavin	UQ60910194	1
Fagron	Riboflavin	UQ70210050	1
Fagron	Riboflavin	UQ80810145	1
Fagron	Riboflavin	UQ90410074	1
Gatt-Koller	Riboflavin	1803007	1
Noweda	Riboflavin	18J10-B01-355004	1
Vdl 09.05.14;Preis 7,45	Riboflavin	13305203/15R05	1

- 182 653 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 567 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	560	0	133 141
Typ B	0	320	0	146 354
Typ C	0	75	0	182 653

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 92,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20825	20825	0,00	87,73
20914	20825	15,10	87,74
20925	20925	0,00	91,03
21389	21389	0,00	91,73
21955	21389	12,42	94,63
22492	22492	0,00	102,79
22655	22655	0,00	97,43
23004	23004	0,00	90,20
23091	23714	20,28	95,53
23714	23714	0,00	98,03
25157	25157	0,00	92,79
25600	25600	0,00	113,64
25654	25654	0,00	100,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Riboflavinphosphat-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20948-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Riboflavinphosphat-Natrium; Natrii lactoflavini phosphoricum; Riboflavini natrii phosphas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Riboflavinphosphat-Natrium	4	2	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Riboflavin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Magnesiumcitrat	47,74	33,79
Carbomer 35000 / 50000	69,07	59,71
⋮	⋮	⋮
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	130,70
Gentamicinsulfat	>50	155,90
Tobramycinsulfat	>50	340,14
Zinkgluconat	>50	345,66
Neomycinsulfat	>50	356,31
Natriumtetraborat	>50	656,41
Finasterid	>50	760,28

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Riboflavinphosph…	13I26-N06	20948	40	1403705
Fagron	Riboflavinphosph…	15J02-B03-313137	22269	60	AR-16-FG-009883-02
Fagron	Riboflavinphosph…	17A03-B01-335897	23713	40	AR-18-FG-000920-01
Fagron	Riboflavinphosph…	20L02-B02-202655	25494	40	2105284

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 85 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	14J31-B07-300519	21707	45
Fagron	Riboflavinphosphat-Natrium	17H03-B13-347175	24113	40

- 146 589 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar

sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Riboflavinphosphat-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	85	0	146 589
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Riboflavinphosphat-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,9412 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20948	20948	0,00	52,21
22269	22269	0,00	66,62
23713	23713	0,00	94,26
25494	25494	0,00	100,43

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	10002307-2022-09-10
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat; Ropivacaini hydrochloridum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat	4	2	0

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	88,52	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Ropivacainhydroc…	181569	24871	40	20180802*
Euro OTC	Ropivacainhydroc…	1707006	23704	40	20171013*
Euro OTC	Ropivacainhydroc…	1903027	24607	40	20190416*
Fagron	Ropivacainhydroc…	20I17-F09-375251	25920	40	2204443

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ropivacainhydrochlorid-Monoh…	191139	24872	40
Euro OTC	Ropivacainhydrochlorid-Monoh…	2106016	25919	40
Euro OTC	Ropivacainhydrochlorid-Monoh…	2106016	25919SI	10

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23704	23704	0,00	186,85
24607	24607	0,00	188,49
24871	24871	0,00	187,32
25920	25920	0,00	163,21

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Saccharin-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20200-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Saccharin-Natrium; Saccharinum natricum; Saccharinum solubile

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Saccharin-Natrium	8	3	61

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Tosylchloramid-Natrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	90,42	–
⋮	⋮	⋮
Chinolingelb	>50	18,54
Thalidomid	>50	95,75
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	100,71
Atropinsulfat	>50	119,10
Aescin, wasserlöslich	>50	162,99
Propranololhydrochlorid	>50	167,72
Hydrocortison	>50	224,84
Phenytoin	>50	228,19
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	234,00
Calciumorotat-Dihydrat	>50	315,18
Kaliumsorbat	>50	425,40

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharin-Natrium	172110	23643	40	20170831*
Caelo	Saccharin-Natrium	162210	23857	39	20160811*
Caelo	Saccharin-Natrium	172592	24409	40	20171206*
Caelo	Saccharin-Natrium	19000658	25214	40	20200121*
Caelo	Saccharin-Natrium	21003326	26008	40	20220105*
Fagron	Saccharin-Natrium	13I20-B06-291654	23020	40	AR-17-FG-012457-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	23452	40	AR-17-FG-022421-01
Fagron	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	23453	40	AR-18-FG-007117-02
Fagron	Saccharin-Natrium	18L06-B01-361488	25178	40	20190130

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 359 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.
- 133 342 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	22769	40
Caelo	Saccharin-Natrium	182104	24381	40
Caelo	Saccharin-Natrium	190964	24499	40
Caelo	Saccharin-Natrium	21003326	26008SI[†]	10

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 299 Spektren von 231 *Apo-Ident*-Kunden aus 63 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 61 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
17270001	Saccharin-Natrium	17211002	1
Cael Sanacorp 05.02.2016	Saccharin-Natrium	15087703	1
Caeleo/ Krieger	Saccharin-Natrium	17329407	1
Caelo	Saccharin-Natrium		1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025605	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11025610	1
Caelo	Saccharin-Natrium	11172805	2
Caelo	Saccharin-Natrium	11172814	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12139803	1
Caelo	Saccharin-Natrium	1236207	1
Caelo	Saccharin-Natrium	12362607	3
Caelo	Saccharin-Natrium	13205411	1
Caelo	Saccharin-Natrium	13205414	3
Caelo	Saccharin-Natrium	13205417	1
Caelo	Saccharin-Natrium	1402970	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029705	6
Caelo	Saccharin-Natrium	14029707	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14029709	1
Caelo	Saccharin-Natrium	14029710	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14213402	3
Caelo	Saccharin-Natrium	14213405	5
Caelo	Saccharin-Natrium	15084101	6
Caelo	Saccharin-Natrium	15087703	7
Caelo	Saccharin-Natrium	15087704	11
Caelo	Saccharin-Natrium	15087707	3
Caelo	Saccharin-Natrium	15087713	16
Caelo	Saccharin-Natrium	16221005	14
Caelo	Saccharin-Natrium	16221009	4

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharin-Natrium	16221010	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17211001	2
Caelo	Saccharin-Natrium	17211002	17
Caelo	Saccharin-Natrium	17211002P-190808-4	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17211005	2
Caelo	Saccharin-Natrium	17329309	1
Caelo	Saccharin-Natrium	17329310	9
Caelo	Saccharin-Natrium	17329405	4
Caelo	Saccharin-Natrium	17329407	9
Caelo	Saccharin-Natrium	17329409	16
Caelo	Saccharin-Natrium	18210407	12
Caelo	Saccharin-Natrium	19000658002	6
Caelo	Saccharin-Natrium	19000658005	2
Caelo	Saccharin-Natrium	1906403	1
Caelo	Saccharin-Natrium	190964001	7
Caelo	Saccharin-Natrium	19096403	15
Caelo	Saccharin-Natrium	19096408	1
Caelo	Saccharin-Natrium	20000953001	7
Caelo	Saccharin-Natrium	20000953003	2
Caelo	Saccharin-Natrium	20000953006	4
Caelo	Saccharin-Natrium	20004198005	4
Caelo	Saccharin-Natrium	20004198009	4
Caelo	Saccharin-Natrium	21092015A	1
Caelo	Saccharin-Natrium	3414M-02206	1
Caelo	Saccharin-Natrium	3518E-02206	1
Caelo	Saccharin-Natrium	8121801	1
Caelo	Saccharin-Natrium	90542309	1
Caelo	Saccharin-Natrium	9381714	1
Caelo	Saccharin-Natrium	B190964001	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Saccharin-Natrium	17329407	1
Caesar & Loretz GmbH Hi…	Saccharin-Natrium	13205418	2
Caesar & Loretz GmbH, P…	Saccharin-Natrium	20004198005	1
Caesar & Loretz GmbH/Al…	Saccharin-Natrium	20000953001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Saccharin-Natrium	19096403	2
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	17211002	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	17329310	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	17329311	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	17329409	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	18210407	4
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	190964001	3
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	19096403	2
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	20000953001	4
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	20004198005	3
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	20004198009	4
Caesar & Loretz GmbH	Saccharin-Natrium	21003326006	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Saccharin-Natrium	190964001	1
Caesar & Loretz Hilden	Saccharin-Natrium	17329407	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Saccharin-Natrium	20000953001	1
Caesar&Lorenz	Saccharin-Natrium	19000658005	1
Caesar&loretz,Phoenix	Saccharin-Natrium	15084101	1
Cealo/ Noweda	Saccharin-Natrium	17329407	1
cealo	Saccharin-Natrium	15087703	1
Cealo	Saccharin-Natrium	17329405	1
Euro OTC	Saccharin-Natrium	15087704	1
Euro OTC	Saccharin-Natrium	15087713	1
Fagron	Saccharin-Natrium	12A13-N03	2
Fagron	Saccharin-Natrium	12K26-N09	1
Fagron	Saccharin-Natrium	13D19-N01	1
Fagron	Saccharin-Natrium	SH349/12	1
Fargon	Saccharin-Natrium	12A13-N03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Saccharin-Natrium	18210407	2
Henry Lamotte/AHD	Saccharin-Natrium	17329405	1
Ichthyol-Gesellschaft	Saccharin-Natrium	16221009	1
Jenne	Saccharin-Natrium	15087707	1
Kehr	Saccharin-Natrium	17329407	1
Nachprüfung von Novembe…	Saccharin-Natrium	14029707	2
Noweda	Saccharin-Natrium	20000953001	1
Pharmachem	Saccharin-Natrium	17329407	1
Phoenix	Saccharin-Natrium	14F30-B02-296322	1
Phönix	Saccharin-Natrium	17329407	1
Sana 03.11.14 EK 3,95	Saccharin-Natrium	14029707	1
sanacorp	Saccharin-Natrium	13205418	1
Sanacorp	Saccharin-Natrium	17211002	1

- 182 429 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 558 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharin-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	359	0	133 342
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	299	0	182 429

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharin-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3287 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 97,9933 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23020	23020	0,00	178,36
23452	23452	0,00	206,67
23453	23453	0,00	200,47
23643	23643	0,00	224,62
23857	23857	0,00	219,11
24409	24409	0,00	218,50
25178	23857	30,58	213,45
25214	25214	0,00	144,39
26008	26008	0,00	155,72

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Saccharose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20372-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Saccharose; Saccharum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Saccharose	11	6	352

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Fructose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Lactose-Monohydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	55,05	–
⋮	⋮	⋮
Natriumcitrat	>50	76,07
Heparin-Natrium	>50	123,67
Capsaicin	>50	256,39
Chininhydrochlorid	>50	377,89
Amifampridin	>50	438,82
Oxybutyninhydrochlorid	>50	497,28
Levocarnitin	>50	554,13
Prednicarbat, mikronisiert	>50	616,88
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	696,03
Pyridoxal-5-phosphat	>50	711,33
Methoxsalen	>50	906,18
Alfatradiol	>50	933,79
Triclosan	>50	990,80
Cyproteronacetat	>50	1508,75
Tetracain	>50	1591,16
Norethisteronacetat	>50	1652,08

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Amitriptylinhydrochlorid	>50	2852,65
Valin	>50	3833,29

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Saccharose	13352909	21484	40	1410501
Caelo	Saccharose	14340003	21736	60	20141114
Caelo	Saccharose	161999	22615	40	20160714*
Caelo	Saccharose	162060	22643	40	20160808*
Caelo	Saccharose	163286	23057	40	20161219*
Caelo	Saccharose	163081	23058	40	20161115*
Caelo	Saccharose	171066	23297	40	20170511*
Caelo	Saccharose	172133	23666	40	20170817*
Caelo	Saccharose	173247	23833	40	20180117*
Caelo	Saccharose	181582	24217	40	20180605*
Caelo	Saccharose	21000656	25651	40	20210406*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.
- 133 241 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Saccharose	12146801	20909	40
Caelo	Saccharose	181546	24237	40
Caelo	Saccharose	182574	24353	40
Caelo	Saccharose	182818	24359	40
Caelo	Saccharose	192839	25235	40
Caelo	Saccharose	190627	25236	40

- 146 434 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1168 Spektren von 368 *Apo-Ident*-Kunden aus 356 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Saccharose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 351 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Saccharose	13352908	1
AHD	Saccharose	15182805	1
AHD	Saccharose	18154602	1
AHD	Saccharose	18154603	1
Audor Pharma	Saccharose	16206102	1
Bombastus	Saccharose	15156008	1
Cael	Saccharose	15182804	3
Caelo	Saccharose		1
Caelo	Saccharose	11246306	1
Caelo	Saccharose	11246313	2
Caelo	Saccharose	12107805	1
Caelo	Saccharose	12107806	2
Caelo	Saccharose	12241801	1
Caelo	Saccharose	12241803	2
Caelo	Saccharose	12241804	2
Caelo	Saccharose	12241808	5
Caelo	Saccharose	12241817	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	12280309	1
Caelo	Saccharose	130031417	1
Caelo	Saccharose	13031405	3
Caelo	Saccharose	13031406	2
Caelo	Saccharose	13031409	1
Caelo	Saccharose	13031410	2
Caelo	Saccharose	13031414	1
Caelo	Saccharose	13031417	2
Caelo	Saccharose	13063907	1
Caelo	Saccharose	13111706	1
Caelo	Saccharose	13352901	2
Caelo	Saccharose	13352902	13
Caelo	Saccharose	13352905	1
Caelo	Saccharose	13352908	1
Caelo	Saccharose	13352909	4
Caelo	Saccharose	13352911	1
Caelo	Saccharose	13352916	3
Caelo	Saccharose	13352920	5
Caelo	Saccharose	1352920	1
Caelo	Saccharose	14197301	4
Caelo	Saccharose	14197302	3
Caelo	Saccharose	14197313	1
Caelo	Saccharose	1430009	1
Caelo	Saccharose	14340003	4
Caelo	Saccharose	14340004	4
Caelo	Saccharose	14340005	1
Caelo	Saccharose	14340006	1
Caelo	Saccharose	14340008	5
Caelo	Saccharose	14340009	4
Caelo	Saccharose	15028801	13
Caelo	Saccharose	15028802	7
Caelo	Saccharose	15156008	1
Caelo	Saccharose	15182804	25
Caelo	Saccharose	15182805	3
Caelo	Saccharose	154460	1
Caelo	Saccharose	15446002	10
Caelo	Saccharose	15446003	7
Caelo	Saccharose	15446007	1
Caelo	Saccharose	160499	1
Caelo	Saccharose	16049902	3
Caelo	Saccharose	16049907	16
Caelo	Saccharose	16051301	1
Caelo	Saccharose	16051304	1
Caelo	Saccharose	16051305	2
Caelo	Saccharose	16166003	1
Caelo	Saccharose	162061	1
Caelo	Saccharose	16206102	13
Caelo	Saccharose	16206103	6
Caelo	Saccharose	1628603	1
Caelo	Saccharose	16328603	11
Caelo	Saccharose	16328605	17
Caelo	Saccharose	16328606	7
Caelo	Saccharose	16328607	19
Caelo	Saccharose	1649902	1
Caelo	Saccharose	17021620306	1
Caelo	Saccharose	17042103	4
Caelo	Saccharose	17106601	1
Caelo	Saccharose	17106603	55
Caelo	Saccharose	17106604	22
Caelo	Saccharose	17247203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Saccharose	17288702	1
Caelo	Saccharose	17354506	19
Caelo	Saccharose	18024405	38
Caelo	Saccharose	18024407	2
Caelo	Saccharose	1802445	1
Caelo	Saccharose	18154602	15
Caelo	Saccharose	18154603	24
Caelo	Saccharose	18257401	14
Caelo	Saccharose	18257402	49
Caelo	Saccharose	18260801	1
Caelo	Saccharose	18281803	4
Caelo	Saccharose	18281804	20
Caelo	Saccharose	18281810	2
Caelo	Saccharose	18329702	26
Caelo	Saccharose	18329703	9
Caelo	Saccharose	190627001	1
Caelo	Saccharose	190627002	22
Caelo	Saccharose	19062701	36
Caelo	Saccharose	19062702	3
Caelo	Saccharose	19132301	1
Caelo	Saccharose	192839001	1
Caelo	Saccharose	192839002	4
Caelo	Saccharose	192839004	29
Caelo	Saccharose	192839007	20
Caelo	Saccharose	1928839004	1
Caelo	Saccharose	20001028003	1
Caelo	Saccharose	20003141002	1
Caelo	Saccharose	20004028003	11
Caelo	Saccharose	20011401	1
Caelo	Saccharose	20031515	1
Caelo	Saccharose	2100065004	1
Caelo	Saccharose	21000656001	13
Caelo	Saccharose	21000656006	4
Caelo	Saccharose	21000656007	1
Caelo	Saccharose	21000656010	5
Caelo	Saccharose	24061502	1
Caelo	Saccharose	27111802	1
Caelo	Saccharose	28041504	1
Caelo	Saccharose	28081308	1
Caelo	Saccharose	29081502	1
Caelo	Saccharose	8024405	1
Caelo	Saccharose	81172478	2
Caelo	Saccharose	Caelo14197301	1
Caeol/ Sanacorp	Saccharose	21000656001	1
Caeol/Sanacorp	Saccharose	18154603	1
Caeolo/Gehe	Saccharose	15446002	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Saccharose	16049907	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Saccharose	192839007	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Saccharose	190627002	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Saccharose	20004028003	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Saccharose	20004028003	2
Caesar & Loretz GmbH/G	Saccharose	18257402	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Saccharose	192839007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Saccharose	20004028003	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Saccharose	18281804	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Saccharose	192839004	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Saccharose	17354506	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Saccharose	190627002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Saccharose	19062701	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Saccharose	192839007	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Saccharose	21000656001	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	16328605	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18154601	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18154603	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18257401	4
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18257402	7
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18281803	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18281804	7
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18329702	10
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	18329703	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	190627001	2
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	190627002	4
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	19062701	13
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	19062706	1
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	192839001	3
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	192839002	5
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	192839004	5
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	192839007	8
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	20004028003	2
Caesar & Loretz GmbH	Saccharose	21000656001	6
Caesar & Loretz Hilden	Saccharose	18257402	1
Caesar & Loretz/Noweda	Saccharose	18329702	1
Caesar und Loretz	Saccharose	18329702	1
Caleo/ Noweda	Saccharose	17106603	1
Calo, Hilden/ Phönix	Saccharose	190627002	1
Cealo	Saccharose	15446002	1
Cealo	Saccharose	16206102	1
DHU	Saccharose	7020407	1
DHU	Saccharose	9010709	1
DHU	Saccharose	9010710	1
DHU	Saccharose	9020110	1
DHU	Saccharose	9020510	1
DHU	Saccharose	9050610	1
Diamant	Saccharose	L24223	1
Euro OTC	Saccharose	12345	2
Euro OTC	Saccharose	16328605	1
Euro OTC	Saccharose	17354506	1
Euro OTC	Saccharose	18024405	2
Fagron	Saccharose	1011208731	2
Fagron	Saccharose	11/16-N01	1
Fagron	Saccharose	11/16-NO1	1
Fagron	Saccharose	11/20-N05	1
Fagron	Saccharose	11E19-N04	1
Fagron	Saccharose	11I16-N01	1
Fagron	Saccharose	11L09-N16	2
Fagron	Saccharose	12-E03-M01	1
Fagron	Saccharose	12E29-N04	1
Fagron	Saccharose	12G26-N01	2
Fagron	Saccharose	13A07-N03	1
Fagron	Saccharose	13D29-N08	1
Fagron	Saccharose	13G03-N16	1
Fagron	Saccharose	13G04-N01	1
Fagron	Saccharose	13I30-N05	1
Fagron	Saccharose	15446002	1
Fagron	Saccharose	16206102	1
Fagron	Saccharose	18082014D	1
Fagron	Saccharose	18257402	1
Fagron	Saccharose	2102308731	1
Fagron	Saccharose	5071201	1
Fagron	Saccharose	5112I-02207	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Saccharose	1434006	1
Gehe	Saccharose	15028802	1
Gehe	Saccharose	15446003	2
Gehe	Saccharose	16328607	1
GEHE	Saccharose	16328607	1
Gehe	Saccharose	17106603	1
Gehe	Saccharose	18281804	1
Gehe	Saccharose	18329702	2
Gehe	Saccharose	192839007	1
Gehe	Saccharose	21000656001	1
Hanns G.Werner GmbH	Saccharose	8731158	1
Haushalt	Saccharose	123456	1
Jenne	Saccharose	15182804	1
Jenne	Saccharose	18257402	1
Kaufland	Saccharose	L24475	1
Kaufland	Saccharose	L24494	2
Kehr	Saccharose	16328606	1
Kehr	Saccharose	190627002	1
L12	Saccharose	18154603	1
Lebensmittelware (Edeka)	Saccharose		1
Noweda	Saccharose	13352920	2
Noweda	Saccharose	16328603	1
Noweda	Saccharose	16328607	1
Noweda	Saccharose	18154603	1
Penny Markt	Saccharose	201L113530100	3
Penny Markt	Saccharose	L120325600	2
Penny Markt	Saccharose	L120404100	3
Penny Markt	Saccharose	L120612100	3
Penny Markt	Saccharose	L120628000	3
Penny	Saccharose	L12513800	3
Pfeifer/Langen	Saccharose	L03144N	1
Pharmachem	Saccharose	7878	1
pharm-a-speres	Saccharose	8731003	1
pharm-a-spheres/sana 23...	Saccharose	8731306	1
Phoenix	Saccharose	18257402	1
Phoenix	Saccharose	190627002	2
Phoenix	Saccharose	192839004	1
Phönix	Saccharose	15446002	1
phönix	Saccharose	16351701	1
PHÖNIX	Saccharose	17106603	1
Phönix	Saccharose	18154603	3
Phönix	Saccharose	192839004	2
Sanacorp/Caela	Saccharose	17106603	1
Sanacorp	Saccharose	14197301	1
Sanacorp	Saccharose	14340005	1
Sanacorp	Saccharose	17106603	1
Sanacorp	Saccharose	AKD5	1
Soldan	Saccharose		1
Soldan	Saccharose	232027	1
Soldan	Saccharose	243983	1
Spagyra Österreich	Saccharose	15112321097	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	10070521044	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	12112721050	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13021920149	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13050621774	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13091920456	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13102520353	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	13111121193	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14010721509	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra/Österreich	Saccharose	14012420377	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14041421810	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14050621091	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14060353342	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14060353343	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14070721041	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	14071421137	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	16122820921	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1624	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17020820810	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17020820816	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17021620307	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17021620309	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17022022188	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032120927	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032321132	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17032820797	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17041821026	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17041821027	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17070320627	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17091520139	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17092620773	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	17121420710	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1721420709	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18021921250	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320385	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320386	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320387	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18032320388	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18041120712	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18041180714	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18042720542	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18042720555	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	18051421069	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18051421071	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18072420037	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520787	3
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520788	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18090520789	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18091020640	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	18092720503	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	1809272503	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2307	2
Spagyra/Österreich	Saccharose	2382	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2516	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	2963	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3071	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3082	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3183	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	3303	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030920991	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030920993	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030921008	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	5030921018	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H17-0047	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H18-0021	1
Spagyra/Österreich	Saccharose	H18-0210	1
Spagyra	Saccharose	10032921256	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra	Saccharose	10073020385	1
Spagyra	Saccharose	12082320717	1
Spagyra	Saccharose	12103020975	1
Spagyra	Saccharose	13012920302	1
Spagyra	Saccharose	13020620240	1
Spagyra	Saccharose	13030621373	1
Spagyra	Saccharose	13040921424	1
Spagyra	Saccharose	13040921427	1
Spagyra	Saccharose	13040921430	1
Spagyra	Saccharose	13040921431	1
Spagyra	Saccharose	13041920152	2
Spagyra	Saccharose	13041920154	1
Spagyra	Saccharose	13050621773	2
Spagyra	Saccharose	13051520939	1
Spagyra	Saccharose	13051520941	1
Spagyra	Saccharose	13061020524	1
Spagyra	Saccharose	13061020525	1
Spagyra	Saccharose	13061020526	1
Spagyra	Saccharose	13061020528	1
Spagyra	Saccharose	13061020529	1
Spagyra	Saccharose	13061220385	2
Spagyra	Saccharose	13070420936	2
Spagyra	Saccharose	13070420937	2
Spagyra	Saccharose	13070420938	1
Spagyra	Saccharose	13072620834	1
Spagyra	Saccharose	15032620414	1
Spagyra	Saccharose	15082720411	1
Spagyra	Saccharose	16032920732	1
Spagyra	Saccharose	16042522126	1
Spagyra	Saccharose	16050220821	1
Spagyra	Saccharose	16050421023	1
Spagyra	Saccharose	16051820801	1
Spagyra	Saccharose	16053020827	1
Spagyra	Saccharose	16070421669	1
Spagyra	Saccharose	16083120745	1
Spagyra	Saccharose	16102120418	1
Spagyra	Saccharose	16110320884	1
Spagyra	Saccharose	1691	1
Spagyra	Saccharose	17070420968	1
Spagyra	Saccharose	17072120536	1
Spagyra	Saccharose	17072120537	1
Spagyra	Saccharose	17072120538	1
Spagyra	Saccharose	17080920574	1
Spagyra	Saccharose	17082320366	1
Spagyra	Saccharose	17090620617	1
Spagyra	Saccharose	18081720533	1
Spagyra	Saccharose	1905	1
Spagyra	Saccharose	1911	1
Spagyra	Saccharose	1918	1
Spagyra	Saccharose	2007	1
Spagyra	Saccharose	2923	1
Spagyra	Saccharose	3750	1
Spagyra	Saccharose	5030920873	1
Spagyra	Saccharose	5030920881	1
Spagyra	Saccharose	5030920883	1
Spagyra	Saccharose	5030920885	1
Spagyra	Saccharose	5030920893	1
Spagyra	Saccharose	5030920895	1
Spagyra	Saccharose	5030920908	1
Spagyra	Saccharose	5030920922	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spagyra	Saccharose	5030920923	1
Spagyra	Saccharose	5030920924	1
Spagyra	Saccharose	5030920989	1
Spagyra	Saccharose	5030920995	1
Spagyra	Saccharose	5030920996	1
Spagyra	Saccharose	5030920997	1
Spagyra	Saccharose	5030920998	1
Spagyra	Saccharose	5030920999	1
Spagyra	Saccharose	5030921002	1
Spagyra	Saccharose	5030921004	1
Spagyra	Saccharose	5030921006	1
Spagyra	Saccharose	5030921010	1
Spagyra	Saccharose	5030921012	1
Spagyra	Saccharose	5030921014	1
Spagyra	Saccharose	5030921015	1
Spagyra	Saccharose	5030921016	1
Spagyra	Saccharose	5030921019	1
Spagyra	Saccharose	5030921020	1
Spagyra	Saccharose	5030921024	1
Spagyra	Saccharose	5030921026	1
Spagyra	Saccharose	5030921028	1
Spagyra	Saccharose	5030921030	1
Spagyra	Saccharose	5030921031	1
Spagyra	Saccharose	5030921032	1
Spagyra	Saccharose	5030921036	1
Spagyra	Saccharose	5030921037	1
Spagyra	Saccharose	5030921038	1
Spagyra	Saccharose	5030921039	1
Spagyra	Saccharose	5030921040	1
Spagyra	Saccharose	5030921041	1
Spagyra	Saccharose	5030921042	1
Spagyra	Saccharose	5030921043	1
Spagyra	Saccharose	5030921053	1
Spagyra	Saccharose	5030921054	1
Spagyra	Saccharose	5030921056	1
Spagyra	Saccharose	5030921060	1
Spagyra	Saccharose	5030921064	1
Spagyra	Saccharose	5030921065	1
Spagyra	Saccharose	5030921067	1
Spagyra	Saccharose	5030921072	1
Spagyra	Saccharose	5030921075	1
Spagyra	Saccharose	5030921078	1
Spagyra	Saccharose	5030921080	1
Spagyra	Saccharose	5030921081	1
Spagyra	Saccharose	5030921082	1
Spagyra	Saccharose	5030921090	1
Spagyra	Saccharose	5030921094	1
Spagyra	Saccharose	5030921096	1
Spagyra	Saccharose	5030921100	1
Spagyra	Saccharose	5030921101	1
Spagyra	Saccharose	5030921122	1
Spagyra	Saccharose	5030921152	1
Spagyra	Saccharose	5030921221	1
Spagyra	Saccharose	7062220875	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	1809052072	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520790	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520791	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520792	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520793	1
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520794	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
St. Erhard Apotheke	Saccharose	18090520795	1
Staufen-Pharma	Saccharose	161112	2
Staufenpharma	Saccharose	3314E-01586	1
südzucker	Saccharose		1
südzucker	Saccharose	L120031600	1
Wepa	Saccharose	LOTAP-SP0005	1
Werner	Saccharose	1901208731	2

- 181 560 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 271 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Saccharose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	133 241
Typ B	0	200	40	146 434
Typ C	0	1168	0	181 560

Die Substanz/Substanzgruppe *Saccharose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	83,3333 % (> 82,0833 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 99,4863 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21484	21484	0,00	50,74
21736	21484	4,22	53,57
22615	22615	0,00	53,10
22643	22643	0,00	56,34
23057	23057	0,00	54,30
23058	23058	0,00	55,41
23297	23297	0,00	53,72
23666	23666	0,00	56,89
23833	23833	0,00	52,57
24217	24217	0,00	56,91
25651	25651	0,00	78,73

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Salbutamolsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20476-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Salbutamolsulfat; Salbutamoli sulfas; Salbutamolum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Salbutamolsulfat	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	79,89	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	23232	40	1801521
Fagron	Salbutamolsulfat	17I21-B02	23993	40	20170311

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 621 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Salbutamolsulfat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Salbutamolsulfat	18H21-B03-364945	26077	40
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	21691	60
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	23231	40
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	23454	40
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	23455	40
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	23755	40
Fagron	Salbutamolsulfat	13K12-N02	23756	40
Fagron	Salbutamolsulfat	18H21-B03-364945	26077SI	20

- 146 354 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Salbutamolsulfat*.
- 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
Noweda	Salbutamolsulfat	13K12-N02	1

- 182 727 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 620 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salbutamolsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	133 621
Typ B	0	320	0	146 354
Typ C	0	1	0	182 727

Die Substanz/Substanzgruppe *Salbutamolsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9011 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
23232	23232	0,00	262,77
23993	23232	40,85	262,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Salicylsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20015-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Salicylsäure; Acidum salicylicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Salicylsäure	9	17	473

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Acetylsalicylsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxalsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Chinolingelb	135,09	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Salicylsäure	13344002	21436	60	20131029
Caelo	Salicylsäure	13344018	21760	60	20131020
Caelo	Salicylsäure	160109	22443	60	20160229*
Caelo	Salicylsäure	22001526	26113	40	20220516*
Caelo	Salicylsäure	22001526	26113SI	20	20220516*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	20696	40	20120125
Euro OTC	Salicylsäure	1509007	21906	60	20150929*
Euro OTC	Salicylsäure	2101028	25543	40	20210304*
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	23592	40	20170210
Fagron	Salicylsäure	190263	24591	40	20190121

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 460 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 241 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 860 Spektren von 24 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Salicylsäure	160500	22448	60
Caelo	Salicylsäure	171333	23277	40
Caelo	Salicylsäure	173015	23827	40
Caelo	Salicylsäure	182300	24236	40
Caelo	Salicylsäure	192209	24883	40
Caelo	Salicylsäure	21003008	25857	50
Caelo	Salicylsäure	22001524	26103	40
Caelo	Salicylsäure	22001528	26104	40
Caelo	Salicylsäure	22001529	26105	40
Caelo	Salicylsäure	22001534	26106	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Salicylsäure	1605023	22685	40
Euro OTC	Salicylsäure	1707009	23556	40
Euro OTC	Salicylsäure	1801042	23968	40
Euro OTC	Salicylsäure	1901015	24471	40
Euro OTC	Salicylsäure	1910018	24925	40
Euro OTC	Salicylsäure	2108024	25821	50
Euro OTC	Salicylsäure	2201044	25950	40
Caelo	Salicylsäure	21003008	25857SI	10
Caelo	Salicylsäure	22001524	26103SI	20
Caelo	Salicylsäure	22001528	26104SI	20
Caelo	Salicylsäure	22001529	26105SI	20
Caelo	Salicylsäure	22001534	26106SI	20
Euro OTC	Salicylsäure	2108024	25821SI	10
Euro OTC	Salicylsäure	2201044	25950SI	40

- 145 814 Spektren aus insgesamt 2904 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3332 Spektren von 967 *Apo-Ident*-Kunden aus 492 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 468 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
14076202	Salicylsäure		1
ACM	Salicylsäure	KNC0461J15	1
AHD 22.07.14	Salicylsäure	134002	1
AHD	Salicylsäure	13344002	1
Alliance 19.12.12	Salicylsäure	11311906	1
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036215	2
Alliance Healthcare	Salicylsäure	12036216	1
Alliance Healthcare	Salicylsäure	15211808	1
Anzag/Anzag 11.09.18	Salicylsäure	18F05-B02-350586	1
Anzag/Henry Lamotte	Salicylsäure	1334018	1
Anzag	Salicylsäure	1303020-01	2
Anzag	Salicylsäure	16050014	1
apo ident	Salicylsäure	1605023-01	1
Bombastus	Salicylsäure	12036223	1
Bombastus	Salicylsäure	12323403	1
Bombastus	Salicylsäure	14L02-B02-303557	1
Bombastus	Salicylsäure	16050017	1
Bombastus	Salicylsäure	1605023-01	1
Bombastus	Salicylsäure	17301505	1
Caaelo	Salicylsäure	14336911	1
Caela	Salicylsäure	16312001	1
Caelo	Salicylsäure		7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	10001612	1
Caelo	Salicylsäure	10112014B	1
Caelo	Salicylsäure	102455-0001	1
Caelo	Salicylsäure	10291803	1
Caelo	Salicylsäure	10291817	1
Caelo	Salicylsäure	10355907	1
Caelo	Salicylsäure	10355911	2
Caelo	Salicylsäure	10355912	1
Caelo	Salicylsäure	10355916	1
Caelo	Salicylsäure	1045	1
Caelo	Salicylsäure	11197103	1
Caelo	Salicylsäure	11197106	1
Caelo	Salicylsäure	11197117	1
Caelo	Salicylsäure	11197118	1
Caelo	Salicylsäure	11197123	4
Caelo	Salicylsäure	11311902	2
Caelo	Salicylsäure	11311903	1
Caelo	Salicylsäure	11311905	1
Caelo	Salicylsäure	11311906	2
Caelo	Salicylsäure	11311910	2
Caelo	Salicylsäure	11311917	4
Caelo	Salicylsäure	11311922	9
Caelo	Salicylsäure	11311923	2
Caelo	Salicylsäure	117027-2	1
Caelo	Salicylsäure	1197106	1
Caelo	Salicylsäure	12036202	3
Caelo	Salicylsäure	12036208	1
Caelo	Salicylsäure	12036209	4
Caelo	Salicylsäure	12036210	3
Caelo	Salicylsäure	12036211	3
Caelo	Salicylsäure	12036215	2
Caelo	Salicylsäure	12036216	5
Caelo	Salicylsäure	12036217	2
Caelo	Salicylsäure	12036223	8
Caelo	Salicylsäure	12036225	4
Caelo	Salicylsäure	12036226	7
Caelo	Salicylsäure	12036315	1
Caelo	Salicylsäure	12134702	12
Caelo	Salicylsäure	12134707	6
Caelo	Salicylsäure	12134709	23
Caelo	Salicylsäure	12134710	1
Caelo	Salicylsäure	12134711	10
Caelo	Salicylsäure	12134712	4
Caelo	Salicylsäure	12134713	1
Caelo	Salicylsäure	12134714	16
Caelo	Salicylsäure	12134715	7
Caelo	Salicylsäure	12134717	9
Caelo	Salicylsäure	12134719	3
Caelo	Salicylsäure	12134720	8
Caelo	Salicylsäure	12134721	2
Caelo	Salicylsäure	12134722	4
Caelo	Salicylsäure	123134712	1
Caelo	Salicylsäure	12323401	1
Caelo	Salicylsäure	12323402	2
Caelo	Salicylsäure	12323403	3
Caelo	Salicylsäure	1234	1
Caelo	Salicylsäure	1234709	1
Caelo	Salicylsäure	12374204	1
Caelo	Salicylsäure	12374205	8
Caelo	Salicylsäure	12374207	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	12374207-3454311172	1
Caelo	Salicylsäure	12374208	2
Caelo	Salicylsäure	12374210	3
Caelo	Salicylsäure	12374211	17
Caelo	Salicylsäure	12374212	2
Caelo	Salicylsäure	12374213	11
Caelo	Salicylsäure	1274210	1
Caelo	Salicylsäure	12H10-N08	5
Caelo	Salicylsäure	1303020-01	2
Caelo	Salicylsäure	13032014A	1
Caelo	Salicylsäure	13101707	1
Caelo	Salicylsäure	1310516	1
Caelo	Salicylsäure	13344002	19
Caelo	Salicylsäure	13344003	10
Caelo	Salicylsäure	13344013	10
Caelo	Salicylsäure	13344014	6
Caelo	Salicylsäure	13344018	19
Caelo	Salicylsäure	13344020	17
Caelo	Salicylsäure	1334403	1
Caelo	Salicylsäure	133454002	1
Caelo	Salicylsäure	13B14-No1	1
Caelo	Salicylsäure	13H01-N01	1
Caelo	Salicylsäure	13H01-N04	2
Caelo	Salicylsäure	1406027	1
Caelo	Salicylsäure	140602701	1
Caelo	Salicylsäure	1406027-02	2
Caelo	Salicylsäure	14076201	1
Caelo	Salicylsäure	14076202	6
Caelo	Salicylsäure	14076203	7
Caelo	Salicylsäure	14076204	11
Caelo	Salicylsäure	14076206	7
Caelo	Salicylsäure	14076207	10
Caelo	Salicylsäure	14076211	1
Caelo	Salicylsäure	14076212	1
Caelo	Salicylsäure	14300801	8
Caelo	Salicylsäure	14300802	6
Caelo	Salicylsäure	14300804	7
Caelo	Salicylsäure	14300805	11
Caelo	Salicylsäure	14300806	1
Caelo	Salicylsäure	14300808	1
Caelo	Salicylsäure	14300809	12
Caelo	Salicylsäure	1430802	1
Caelo	Salicylsäure	1433620	1
Caelo	Salicylsäure	14336904	2
Caelo	Salicylsäure	14336905	15
Caelo	Salicylsäure	14336906	4
Caelo	Salicylsäure	14336907	26
Caelo	Salicylsäure	14336908	3
Caelo	Salicylsäure	14336911	21
Caelo	Salicylsäure	14336912	9
Caelo	Salicylsäure	14336919	24
Caelo	Salicylsäure	14336920	24
Caelo	Salicylsäure	14336921	1
Caelo	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Caelo	Salicylsäure	14L02-B02-303558	1
Caelo	Salicylsäure	1508160l	1
Caelo	Salicylsäure	15084401	3
Caelo	Salicylsäure	15084403	7
Caelo	Salicylsäure	15084404	3
Caelo	Salicylsäure	1509007-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	1509007-02	2
Caelo	Salicylsäure	151224/1	1
Caelo	Salicylsäure	152117304	1
Caelo	Salicylsäure	15211803	1
Caelo	Salicylsäure	15211806	2
Caelo	Salicylsäure	15211807	2
Caelo	Salicylsäure	15211808	10
Caelo	Salicylsäure	15211809	13
Caelo	Salicylsäure	15211810	10
Caelo	Salicylsäure	15217301	6
Caelo	Salicylsäure	15217302	19
Caelo	Salicylsäure	15217303	9
Caelo	Salicylsäure	15217304	7
Caelo	Salicylsäure	15217305	6
Caelo	Salicylsäure	15217308	8
Caelo	Salicylsäure	15217309	1
Caelo	Salicylsäure	16/15-B08-332098	1
Caelo	Salicylsäure	1600917	1
Caelo	Salicylsäure	16010901	3
Caelo	Salicylsäure	16010901s	1
Caelo	Salicylsäure	16010903	17
Caelo	Salicylsäure	16010904	12
Caelo	Salicylsäure	16010905	11
Caelo	Salicylsäure	16010906	16
Caelo	Salicylsäure	16010907	6
Caelo	Salicylsäure	16010908	3
Caelo	Salicylsäure	16010910	17
Caelo	Salicylsäure	16010911	4
Caelo	Salicylsäure	16010912	4
Caelo	Salicylsäure	160109123	1
Caelo	Salicylsäure	16010913	18
Caelo	Salicylsäure	16010916	5
Caelo	Salicylsäure	16010917	16
Caelo	Salicylsäure	16010918	10
Caelo	Salicylsäure	16010921	3
Caelo	Salicylsäure	16010922	15
Caelo	Salicylsäure	16010923	7
Caelo	Salicylsäure	16010972	1
Caelo	Salicylsäure	1601916	1
Caelo	Salicylsäure	160405AS	1
Caelo	Salicylsäure	160500004	3
Caelo	Salicylsäure	16050003	2
Caelo	Salicylsäure	16050004	17
Caelo	Salicylsäure	16050005	11
Caelo	Salicylsäure	16050006	3
Caelo	Salicylsäure	16050011	14
Caelo	Salicylsäure	16050012	15
Caelo	Salicylsäure	16050013	26
Caelo	Salicylsäure	16050014	26
Caelo	Salicylsäure	16050016	1
Caelo	Salicylsäure	16050017	18
Caelo	Salicylsäure	1605023-01	1
Caelo	Salicylsäure	1605023-02	1
Caelo	Salicylsäure	16072014A	1
Caelo	Salicylsäure	163120	1
Caelo	Salicylsäure	16312001	23
Caelo	Salicylsäure	16312003	12
Caelo	Salicylsäure	16312004	2
Caelo	Salicylsäure	16312005	30
Caelo	Salicylsäure	16312008	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	16312009	12
Caelo	Salicylsäure	16312010	25
Caelo	Salicylsäure	16312012	4
Caelo	Salicylsäure	16E02-B09-325355	1
Caelo	Salicylsäure	16I15-B08	1
Caelo	Salicylsäure	16i15-B08-0001	1
Caelo	Salicylsäure	170301506	1
Caelo	Salicylsäure	170509AS/16050012	1
Caelo	Salicylsäure	17051803	1
Caelo	Salicylsäure	1707009-01	4
Caelo	Salicylsäure	170700902	1
Caelo	Salicylsäure	17123301	1
Caelo	Salicylsäure	1713301	1
Caelo	Salicylsäure	1713307	1
Caelo	Salicylsäure	17133301	26
Caelo	Salicylsäure	17133303	23
Caelo	Salicylsäure	17133304	4
Caelo	Salicylsäure	17133307	58
Caelo	Salicylsäure	171333207	1
Caelo	Salicylsäure	1714Q1045	1
Caelo	Salicylsäure	17301502	24
Caelo	Salicylsäure	17301503	27
Caelo	Salicylsäure	17301504	4
Caelo	Salicylsäure	17301505	27
Caelo	Salicylsäure	17301506	51
Caelo	Salicylsäure	17301507	20
Caelo	Salicylsäure	17301509	35
Caelo	Salicylsäure	17301511	11
Caelo	Salicylsäure	17301512	27
Caelo	Salicylsäure	17301512/P-04041921	1
Caelo	Salicylsäure	17301612	1
Caelo	Salicylsäure	1738980	1
Caelo	Salicylsäure	17901506	1
Caelo	Salicylsäure	17C21-B09-337172	2
Caelo	Salicylsäure	17C21-B09-337173	1
Caelo	Salicylsäure	180050009	1
Caelo	Salicylsäure	180104201	1
Caelo	Salicylsäure	1801042-01	5
Caelo	Salicylsäure	18050002	11
Caelo	Salicylsäure	18050005	1
Caelo	Salicylsäure	18050006	37
Caelo	Salicylsäure	18050007	19
Caelo	Salicylsäure	18050009	27
Caelo	Salicylsäure	18121412	1
Caelo	Salicylsäure	181473001	8
Caelo	Salicylsäure	18147302	30
Caelo	Salicylsäure	18147303	11
Caelo	Salicylsäure	18147305	1
Caelo	Salicylsäure	18147307	1
Caelo	Salicylsäure	18147308	19
Caelo	Salicylsäure	18147310	23
Caelo	Salicylsäure	18147314	36
Caelo	Salicylsäure	18147315	4
Caelo	Salicylsäure	18147317	13
Caelo	Salicylsäure	18147321	40
Caelo	Salicylsäure	182300002P-200609-3	1
Caelo	Salicylsäure	18230002	3
Caelo	Salicylsäure	18230002P-200806-1	1
Caelo	Salicylsäure	18230004	18
Caelo	Salicylsäure	18230004/P-26041921	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	18230007	45
Caelo	Salicylsäure	18230009	15
Caelo	Salicylsäure	18230013	4
Caelo	Salicylsäure	18E24-B03-354310	1
Caelo	Salicylsäure	18E24-B03-354311	3
Caelo	Salicylsäure	18F05-B02-352210	2
Caelo	Salicylsäure	1901015-01	2
Caelo	Salicylsäure	190263	2
Caelo	Salicylsäure	190312004	1
Caelo	Salicylsäure	1906105	1
Caelo	Salicylsäure	190612001	21
Caelo	Salicylsäure	190612003	1
Caelo	Salicylsäure	190612004	30
Caelo	Salicylsäure	19061201	1
Caelo	Salicylsäure	19061202	12
Caelo	Salicylsäure	19061205	35
Caelo	Salicylsäure	19061206	24
Caelo	Salicylsäure	19062001	1
Caelo	Salicylsäure	1906612001	1
Caelo	Salicylsäure	1910018-01	1
Caelo	Salicylsäure	1910018-03	1
Caelo	Salicylsäure	1913Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	1922090003	1
Caelo	Salicylsäure	192209001	24
Caelo	Salicylsäure	192209003	14
Caelo	Salicylsäure	192209006	5
Caelo	Salicylsäure	1961206	1
Caelo	Salicylsäure	20000146005	9
Caelo	Salicylsäure	20000147002	16
Caelo	Salicylsäure	20000147004	17
Caelo	Salicylsäure	20000147006	13
Caelo	Salicylsäure	20003823008	11
Caelo	Salicylsäure	20003823010	1
Caelo	Salicylsäure	20003823011	1
Caelo	Salicylsäure	20003823014	1
Caelo	Salicylsäure	20003823016	3
Caelo	Salicylsäure	20004424001	7
Caelo	Salicylsäure	20004424004	7
Caelo	Salicylsäure	20004424006	10
Caelo	Salicylsäure	20004424007	2
Caelo	Salicylsäure	20004424010	2
Caelo	Salicylsäure	20111306	1
Caelo	Salicylsäure	20151112-4	1
Caelo	Salicylsäure	2017-11-23-AXILU	1
Caelo	Salicylsäure	20270312-2	1
Caelo	Salicylsäure	207102017/16050017	1
Caelo	Salicylsäure	21000488001	7
Caelo	Salicylsäure	21003008001	1
Caelo	Salicylsäure	2101028-01	1
Caelo	Salicylsäure	216E-03750	1
Caelo	Salicylsäure	23071510	1
Caelo	Salicylsäure	25041304	1
Caelo	Salicylsäure	2882	1
Caelo	Salicylsäure	3111J01045	1
Caelo	Salicylsäure	3344003	1
Caelo	Salicylsäure	3601413011-12374211	1
Caelo	Salicylsäure	3816Q-01045	1
Caelo	Salicylsäure	3944581	1
Caelo	Salicylsäure	3948107	1
Caelo	Salicylsäure	4010Q-01045	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salicylsäure	4515E-01045	1
Caelo	Salicylsäure	501171101	1
Caelo	Salicylsäure	5112V01405	1
Caelo	Salicylsäure	54168742	1
Caelo	Salicylsäure	6/20151706	1
Caelo	Salicylsäure	7071403	1
Caelo	Salicylsäure	72(18230009)	1
Caelo	Salicylsäure	7466	1
Caelo	Salicylsäure	8170717	1
Caelo	Salicylsäure	8715	1
Caelo	Salicylsäure	9091301	1
Caelo	Salicylsäure	9112013A	1
Caelo	Salicylsäure	9220715	1
Caelo	Salicylsäure	922090061	1
Caelo	Salicylsäure	A-100513-1	1
Caelo	Salicylsäure	RAS1135100	1
Caelo	Salicylsäure	RAS1703500	1
Caelo	Salicylsäure	test	1
Caelo	Salicylsäure	Validierungsmessung	1
Caesaer/Jenne	Salicylsäure	18050006	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Salicylsäure	18147310	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Salicylsäure	17301512	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Salicylsäure	18050006	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Salicylsäure	18147314	3
Caesar & Loretz GmbH / ...	Salicylsäure	190612004	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Salicylsäure	19061206	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Salicylsäure	11311904	1
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Salicylsäure	12134714	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Salicylsäure	11311917	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Salicylsäure	18230004	1
Caesar & Loretz GmbH/ J...	Salicylsäure	192209001	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Salicylsäure	190612004	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Salicylsäure	18147314	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Salicylsäure	18230009	1
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Salicylsäure	20004424004	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Salicylsäure	18147308	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Salicylsäure	192209001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Salicylsäure	21000488001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Salicylsäure	21003008001	1
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Salicylsäure	18147314	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Salicylsäure	18147308	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Salicylsäure	19061205	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Salicylsäure	192209006	1
Caesar & Loretz GmbH/Now.	Salicylsäure	18147321	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Salicylsäure	192209003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Salicylsäure	18147321	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Salicylsäure	18230007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Salicylsäure	19061206	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Salicylsäure	20004424006	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Salicylsäure	20000146005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Salicylsäure	20000147006	1
Caesar & Loretz GmbH/Sp...	Salicylsäure	18230009	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	11311922	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	13344003	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	14300809	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	16312001	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	16312012	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	17133301	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	17301509	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	17301512	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18050002	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18050006	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18050007	2
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18050009	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147302	9
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147303	5
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147308	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147310	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147314	6
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147315	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147317	2
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18147321	15
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18230004	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18230007	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	18230009	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	1847302	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	190612001	7
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	190612004	4
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	19061201	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	19061205	6
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	19061206	7
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	192209001	7
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	192209003	4
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	192209004	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	192209006	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20000146004	4
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20000147002	10
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20000147004	9
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20000147006	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20003823008	4
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20003823010	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20003823014	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20003823016	1
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20004424001	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20004424004	3
Caesar & Loretz GmbH	Salicylsäure	20004424007	2
Caesar & Loretz Hilden/...	Salicylsäure	192209001	1
Caesar & Loretz Hilden	Salicylsäure	17301512	1
Caesar & Loretz Hilden	Salicylsäure	18230007	1
Caesar & Loretz Hilden	Salicylsäure	19061205	1
Caesar & Loretz Hilden	Salicylsäure	192209003	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Salicylsäure	17301509	1
Caesar & Loretz/Sanacorp	Salicylsäure	17301503	1
Caesar & Loretz	Salicylsäure	17301502	1
Caesar und Loretz GmbH	Salicylsäure	16312003	1
Caesar&Lorenz / Gehe	Salicylsäure	18230004	1
Caesar&Lorenz	Salicylsäure	20004424006	1
Caesar&Loretz Anzag	Salicylsäure	14300804	2
Caesar&Loretz GmbH,15.0...	Salicylsäure	16312001	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	12374204	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Salicylsäure	14076203	2
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Salicylsäure	15217301	1
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Salicylsäure	18230009	1
Caesar&loretz,Anzag	Salicylsäure	12036211	1
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	11197104	1
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	14076212	1
Caesar&loretz,Phoenix	Salicylsäure	9220710	1
Caesar&Loretz/AHD	Salicylsäure	15211808	1
Caesar&Loretz	Salicylsäure	18230007	1
caesar	Salicylsäure	15217301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caleo/n	Salicylsäure	17301502	1
Caolo- Noweda	Salicylsäure	14300809	2
carlo	Salicylsäure	12134714	2
Cealo/Noweda	Salicylsäure	17301509	1
Cealo/Sanacorp	Salicylsäure	17133307	1
Cealo/Sanacorp	Salicylsäure	20000147006	1
Cealo	Salicylsäure	15211806	1
cealo	Salicylsäure	18050007	1
Celo/ Sanacorp	Salicylsäure	16010908	1
Delta	Salicylsäure	17133303	1
E Plus	Salicylsäure	16I15-B08-333932	1
Ebert 24.08.16	Salicylsäure	16010903	1
Ebert & Jacobi	Salicylsäure	16010923	1
EuRho 001	Salicylsäure	1509007-02	1
Eurho/ Noweda	Salicylsäure	1901015-01	1
Eurho/ Noweda	Salicylsäure	1901015-03	1
EuRho/ Phönix	Salicylsäure	RAS1730100	1
Eurho/Phoenix	Salicylsäure	13B14-N01	2
EuRho/VDL	Salicylsäure	1801042-01	1
EuRho	Salicylsäure		1
EuRho	Salicylsäure	1206007-01	2
EuRho	Salicylsäure	1303020-01	1
EuRho	Salicylsäure	1406027-01	2
EuRho	Salicylsäure	1406027-02	1
EuRho	Salicylsäure	1707009-01	2
EuRho	Salicylsäure	1801042-01	2
EuRho	Salicylsäure	1901015-01	1
EuRho	Salicylsäure	1910018-01	1
EuRho	Salicylsäure	1910018-03	1
EuRho	Salicylsäure	2101028-01	1
euro AHD	Salicylsäure	1707009-025709	1
Euro OTC	Salicylsäure		1
Euro OTC	Salicylsäure	102455	1
Euro OTC	Salicylsäure	1110020	1
Euro OTC	Salicylsäure	1110020-01	4
Euro OTC	Salicylsäure	115465478596	1
Euro OTC	Salicylsäure	1206007-01	7
Euro OTC	Salicylsäure	130302001	1
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-01	19
Euro OTC	Salicylsäure	1303020-02	4
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-01	8
Euro OTC	Salicylsäure	140602702	1
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02	12
Euro OTC	Salicylsäure	1406027-02Mg1kg	1
Euro OTC	Salicylsäure	14076202	1
Euro OTC	Salicylsäure	1408027	1
Euro OTC	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007/02	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-01	26
Euro OTC	Salicylsäure	150900702	1
Euro OTC	Salicylsäure	1509007-02	12
Euro OTC	Salicylsäure	1511023B	1
Euro OTC	Salicylsäure	15217301	1
Euro OTC	Salicylsäure	16/15-B08-330773	1
Euro OTC	Salicylsäure	16050013	1
Euro OTC	Salicylsäure	1605023/02	1
Euro OTC	Salicylsäure	160502301	2
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-01	19
Euro OTC	Salicylsäure	160502302	1
Euro OTC	Salicylsäure	1605023-02	22

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Salicylsäure	160502331	1
Euro OTC	Salicylsäure	16E02-B09-325356	1
Euro OTC	Salicylsäure	1707009	1
Euro OTC	Salicylsäure	170700901	4
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-01	25
Euro OTC	Salicylsäure	170700902	1
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-02	13
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-04	2
Euro OTC	Salicylsäure	1707009-1	1
Euro OTC	Salicylsäure	17133307	1
Euro OTC	Salicylsäure	17301509	1
Euro OTC	Salicylsäure	1801042	1
Euro OTC	Salicylsäure	180104201	10
Euro OTC	Salicylsäure	1801042-01	48
Euro OTC	Salicylsäure	18050007	1
Euro OTC	Salicylsäure	19001501	1
Euro OTC	Salicylsäure	1901015-01	23
Euro OTC	Salicylsäure	1901015-02	12
Euro OTC	Salicylsäure	190101503	2
Euro OTC	Salicylsäure	1901015-03	8
Euro OTC	Salicylsäure	1901015-04	1
Euro OTC	Salicylsäure	1901018-03	1
Euro OTC	Salicylsäure	1910015-01	1
Euro OTC	Salicylsäure	191001801	2
Euro OTC	Salicylsäure	1910018-01	23
Euro OTC	Salicylsäure	1910018-02	8
Euro OTC	Salicylsäure	1910018-03	4
Euro OTC	Salicylsäure	1910018-18	1
Euro OTC	Salicylsäure	2101028-01	2
Euro OTC	Salicylsäure	ras1512800	1
Euro OTC	Salicylsäure	RAS1703500	2
Euro/Phönix	Salicylsäure	1801042-01	2
Euro	Salicylsäure	1509007-02	2
Europ Ots Pharma	Salicylsäure	12374205	1
EurRho/ Anzag	Salicylsäure	1509007-01	1
Fagaron	Salicylsäure	14Lo2-B02-303558	1
Fagron	Salicylsäure		2
Fagron	Salicylsäure	102455-0002	1
Fagron	Salicylsäure	11197121	1
Fagron	Salicylsäure	1140616	1
Fagron	Salicylsäure	11K10-N01	2
Fagron	Salicylsäure	11L19-N21	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N04	1
Fagron	Salicylsäure	12c20n12	1
Fagron	Salicylsäure	12C20-N12	5
Fagron	Salicylsäure	12H10-N03	8
Fagron	Salicylsäure	12H10-N08	3
Fagron	Salicylsäure	13344013	1
Fagron	Salicylsäure	13B14-N01	18
Fagron	Salicylsäure	13H01N01	1
Fagron	Salicylsäure	13H01-N01	6
Fagron	Salicylsäure	13H01N04	4
Fagron	Salicylsäure	13H01-N04	13
Fagron	Salicylsäure	13H01-N08	2
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290852	5
Fagron	Salicylsäure	13K08-B31-290853	6
Fagron	Salicylsäure	14300801	1
Fagron	Salicylsäure	14336920	1
Fagron	Salicylsäure	14B05B30	1
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Salicylsäure	14B05-B30-290854	5
Fagron	Salicylsäure	14E26_B04	1
Fagron	Salicylsäure	14E26B04	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04	7
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04_294623	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294622	1
Fagron	Salicylsäure	14e26-b04-294623	1
Fagron	Salicylsäure	14e26-B04-294623	1
Fagron	Salicylsäure	14E26B04294623	1
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294623	6
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-294624	7
Fagron	Salicylsäure	14E26-B04-296424	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02	3
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303557	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303557	11
Fagron	Salicylsäure	14L02B02303558	1
Fagron	Salicylsäure	14L02-B02-303558	16
Fagron	Salicylsäure	15211806	2
Fagron	Salicylsäure	15211809	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-330773	3
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-331442	1
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-332098	2
Fagron	Salicylsäure	16/15-B08-333933	3
Fagron	Salicylsäure	1615-B08-330773	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04	2
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04322904	1
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322904	3
Fagron	Salicylsäure	16A18-B04-322905	2
Fagron	Salicylsäure	16A18B04322905	2
Fagron	Salicylsäure	16E02-B09-325356	2
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-327353	2
Fagron	Salicylsäure	16I15B08330773	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-330773	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-332098	1
Fagron	Salicylsäure	16I15-B08-333932	3
Fagron	Salicylsäure	17301502	1
Fagron	Salicylsäure	17C21B09	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09	2
Fagron	Salicylsäure	17c21-b09-337172	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337172	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337173	4
Fagron	Salicylsäure	17c21-b09-337860	1
Fagron	Salicylsäure	17C21-B09-337860	3
Fagron	Salicylsäure	18E24-B03	1
Fagron	Salicylsäure	18E24-B03-354310	3
Fagron	Salicylsäure	18E24-B03-354311	2
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02	2
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-350586	5
Fagron	Salicylsäure	18F05B02350587	2
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-350587	7
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-351974	3
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-352210	2
Fagron	Salicylsäure	18F05-B02-352528	1
Fagron	Salicylsäure	18F15-B02-350587	1
Fagron	Salicylsäure	190262	1
Fagron	Salicylsäure	190263	15
Fagron	Salicylsäure	190263RAS1818100	1
Fagron	Salicylsäure	190264	11
Fagron	Salicylsäure	19B12-B04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Salicylsäure	19B12-B04-193458	1
Fagron	Salicylsäure	19B12-B04-193459	2
Fagron	Salicylsäure	19B12-B04-193460	6
Fagron	Salicylsäure	20A29-B31	1
Fagron	Salicylsäure	20A29-B31-197697	2
Fagron	Salicylsäure	20E21-B03	5
Fagron	Salicylsäure	20E21-B03-200496	3
Fagron	Salicylsäure	20E32-B03-200496	1
Fagron	Salicylsäure	21A26-B19-210110	2
Fagron	Salicylsäure	21a26-b19-210141	1
Fagron	Salicylsäure	21A26-B19-210141	1
Fagron	Salicylsäure	21G30-B03-215511	1
Fagron	Salicylsäure	2201115	1
Fagron	Salicylsäure	290852	1
Fagron	Salicylsäure	3111Q-01045	1
Fagron	Salicylsäure	B03-2004906	1
Fagron	Salicylsäure	B31-1976907	2
Fagron	Salicylsäure	RAS1135100	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1135300	1
Fagron	Salicylsäure	RAS1818100	2
Fagron	Salicylsäure	xxxxxxxx	1
Fargon	Salicylsäure	14L02-B02	1
Farmalabor / Farmalabor	Salicylsäure	P1404195-002	1
Fiebig/Maros	Salicylsäure	1707009-02	1
Fiebig	Salicylsäure	15211810	1
Fiebig	Salicylsäure	16010905	1
Fiebig	Salicylsäure	17301506	1
Fiebig	Salicylsäure	17301509	1
Fiebig	Salicylsäure	18147321	1
Gatt-Koller	Salicylsäure	1803840	2
Gehe / Spinnrad	Salicylsäure	16050005	1
Gehe amax	Salicylsäure	12036223	1
Gehe amax	Salicylsäure	1801042-01	1
Gehe amax	Salicylsäure	18147302	1
Gehe amax	Salicylsäure	18147314	1
Gehe/ Caesar & Loretz G...	Salicylsäure	20000146005	1
Gehe	Salicylsäure		1
Gehe	Salicylsäure	1050313	1
Gehe	Salicylsäure	11D15-N08	1
Gehe	Salicylsäure	1206007-01	1
Gehe	Salicylsäure	13B14-N01	1
Gehe	Salicylsäure	13H01-N04	1
Gehe	Salicylsäure	14336919	1
Gehe	Salicylsäure	14E26-B04-294624	1
Gehe	Salicylsäure	14L02-B02-303558	1
Gehe	Salicylsäure	15217301	1
Gehe	Salicylsäure	15217304	1
Gehe	Salicylsäure	16010910	1
GEHE	Salicylsäure	1605023-01	1
GEHE	Salicylsäure	1605023-02	2
Gehe	Salicylsäure	16312003	1
Gehe	Salicylsäure	165023-02	1
gehe	Salicylsäure	16I15-B08-331442	1
Gehe	Salicylsäure	1707009-01	1
GEHE	Salicylsäure	1707009-01	1
GEHE	Salicylsäure	1707009-02	1
Gehe	Salicylsäure	17133307	4
GEHE	Salicylsäure	17301502	2
Gehe	Salicylsäure	17301511	1
GEHE	Salicylsäure	17301511	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Salicylsäure	17C21-B09-337172	1
Gehe	Salicylsäure	18147308	2
Gehe	Salicylsäure	18147314	1
GEHE	Salicylsäure	18147317	1
Gehe	Salicylsäure	18147321	1
Gehe	Salicylsäure	18230007	1
GEHE	Salicylsäure	18230009	1
Gehe	Salicylsäure	18F05-B02-350586	1
Gehe	Salicylsäure	20000147002	1
Gehe	Salicylsäure	20000147006	1
Gehe	Salicylsäure	20003823008	2
Geibo 5.7.21	Salicylsäure	20A29-B31-197697	1
Gutenberg-Apotheke	Salicylsäure	12374208	1
Hänseler	Salicylsäure		7
Hofmann & Sommer	Salicylsäure	1230	3
Holdermann	Salicylsäure	14E26-B04294624	1
Ichthyol/ Noweda	Salicylsäure	17133303	1
Ichthyol/Noweda	Salicylsäure	13344003	1
Ichthyol	Salicylsäure	11311922	2
Jenne	Salicylsäure	12345	1
Jenne	Salicylsäure	18147314	1
Kehr	Salicylsäure	16312001	2
Kehr	Salicylsäure	16312012	1
Kehr	Salicylsäure	17301509	1
Klenk	Salicylsäure	12134722	1
Krieger	Salicylsäure	13032017-MW-A	1
Krieger	Salicylsäure	16050012	1
L30	Salicylsäure	16312005	1
L30	Salicylsäure	17301505	1
L30	Salicylsäure	17301507	1
Midas	Salicylsäure	16312010	1
Novacyl / Gehe	Salicylsäure	18147321	1
Novacyl, FR	Salicylsäure	15084403	2
Novacyl/Phoenix	Salicylsäure	RAS1817400	1
Novacyl/Phoenix	Salicylsäure	RAS1818100	2
Novacyl/Phoenix	Salicylsäure	RAS1907500	1
Novacyl	Salicylsäure	1707009-02	1
Novacyl	Salicylsäure	1910018-01	1
Novacyl	Salicylsäure	RAS1821600	1
Noweda/ Caesar&Lorenz G…	Salicylsäure	192209001	1
Noweda/ Infecto Pharm	Salicylsäure	16/15-08-330773	1
Noweda/Fargon	Salicylsäure	14L02-B02-303556	1
Noweda	Salicylsäure	12036215	1
Noweda	Salicylsäure	12036226	1
Noweda	Salicylsäure	1406027-01	1
Noweda	Salicylsäure	140602702	1
Noweda	Salicylsäure	14336907	2
Noweda	Salicylsäure	16/15-B08-330773	1
Noweda	Salicylsäure	16050011	1
Noweda	Salicylsäure	16050013	1
Noweda	Salicylsäure	1707009-02	2
Noweda	Salicylsäure	17133304	1
noweda	Salicylsäure	17301502	1
Noweda	Salicylsäure	180104201	1
Noweda	Salicylsäure	181473001	2
Noweda	Salicylsäure	1901015	1
Noweda	Salicylsäure	1901015-01	1
Noweda	Salicylsäure	1901015-03	1
Noweda	Salicylsäure	190263	1
Noweda	Salicylsäure	19061206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Salicylsäure	19B12-B04-193459	1
Phoenix 09.10.2017	Salicylsäure	16050017	1
Phoenix goettingen	Salicylsäure	14300808	1
Phoenix/Cealo	Salicylsäure	1733303	1
Phoenix/Cealo	Salicylsäure	3414M-01045	1
Phoenix	Salicylsäure	12H10-No8	1
Phoenix	Salicylsäure	14076201	1
Phoenix	Salicylsäure	15211808	2
Phoenix	Salicylsäure	16050012	1
Phoenix	Salicylsäure	16312005	1
Phoenix	Salicylsäure	17301502	1
Phoenix	Salicylsäure	18050007	1
Phoenix	Salicylsäure	18147308	1
Phoenix	Salicylsäure	19061202	1
Phoenix	Salicylsäure	191411012	1
Phoenix	Salicylsäure	20004424007	1
Phönix 02.08.2019	Salicylsäure	18230009	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	12374207	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	14076201	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	14300801	1
Phönix Gotha	Salicylsäure	18050006	1
Phönix	Salicylsäure	11311917	1
Phönix	Salicylsäure	12323401	1
Phönix	Salicylsäure	12374210	1
Phönix	Salicylsäure	12374211	1
Phönix	Salicylsäure	12C20-N12	1
Phönix	Salicylsäure	1303020-01	3
Phönix	Salicylsäure	13K08-B31-290853	1
Phönix	Salicylsäure	1509007-02	1
Phönix	Salicylsäure	16050005	1
Phönix	Salicylsäure	16050012	1
Phönix	Salicylsäure	16a18-b04-322905	1
Phönix	Salicylsäure	17301506	1
Phönix	Salicylsäure	17301507	1
Phonix	Salicylsäure	18050007	1
Phönix	Salicylsäure	18050009	5
Phönix	Salicylsäure	18147302	1
Phönix	Salicylsäure	18147303	1
Phönix	Salicylsäure	190612001	1
Phönix	Salicylsäure	20004424004	1
Phönix	Salicylsäure	2101028-01	1
Phönix	Salicylsäure	3177	1
Phönix	Salicylsäure	68/AKD4	1
Röntgen	Salicylsäure	190612004	1
Salicylsäure	Salicylsäure	190612001	1
Sana 04.02.17 Ek:13,83	Salicylsäure	16010910	1
Sanacorp 28.01.15 EK 12…	Salicylsäure	14076204	1
Sanacorp	Salicylsäure	11311922	1
Sanacorp	Salicylsäure	12134707	1
Sanacorp	Salicylsäure	12134712	1
Sanacorp	Salicylsäure	12134715	1
Sanacorp	Salicylsäure	123036223	1
Sanacorp	Salicylsäure	12374205	1
Sanacorp	Salicylsäure	12374210	1
Sanacorp	Salicylsäure	1303020-01	1
Sanacorp	Salicylsäure	13344014	1
Sanacorp	Salicylsäure	13344018	1
Sanacorp	Salicylsäure	15084404	1
Sanacorp	Salicylsäure	16010910	1
Sanacorp	Salicylsäure	16010912	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Salicylsäure	16050005	1
Sanacorp	Salicylsäure	16050012	1
Sanacorp	Salicylsäure	17133307	1
Sanacorp	Salicylsäure	171333307	1
Sanacorp	Salicylsäure	17301506	1
Sanacorp	Salicylsäure	17301509	1
Sanacorp	Salicylsäure	17C21-B09-339446	1
Sanacorp	Salicylsäure	18050006	1
Sanacorp	Salicylsäure	18050007	1
Sanacorp	Salicylsäure	18147303	1
Sanacorp	Salicylsäure	20000147002	1
Sanacorp	Salicylsäure	68/AKD2	1
Spangropharm	Salicylsäure	11197104	1
VDL	Salicylsäure	11197122	1
xxx	Salicylsäure	4311A-01045	1

- 179 396 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 137 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Salicylsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	460	0	133 241
Typ B	0	860	0	145 814
Typ C	0	3308	24	179 396

Die Substanz/Substanzgruppe *Salicylsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,3023 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,2797 % (> 99,1897 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20696	21906	6,60	210,74
21436	21906	6,43	210,58
21760	21906	2,67	220,36
21906	21906	0,00	220,52
22443	22443	0,00	207,86
23592	21906	3,32	221,40
24591	21906	4,90	220,79
25543	25543	0,00	217,85
26113	26113	0,00	203,98

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Scopolaminhydrobromid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21676-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Scopolaminhydrobromid; Scopolamini hydrobromidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Scopolaminhydrobromid	7	1	16

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Butylscopolaminiumbromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Homatropinhydrobromid	Validierung mit Typ B-Spektren
Ipratropiumbromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	77,79	–
⋮	⋮	⋮
Riboflavin	>50	57,04
Tosylchloramid-Natrium	>50	65,59
Polymyxin-B-sulfat	>50	67,33
Bacitracin	>50	85,31
Colistinsulfat	>50	89,92
Cyanocobalamin	>50	93,89
Amphotericin B	>50	123,88
Calciumpantothenat	>50	137,60
Triamcinolon, mikronisiert	>50	148,27
Estriol	>50	149,04
Estradiol-Hemihydrat	>50	153,80
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	178,75
Calciumglycerophosphat	>50	208,86
Natriumhyaluronat	>50	211,99

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Methylcobalamin	>50	216,95
Nystatin	>50	229,78
Oxalsäure	>50	262,68
Gelatine, weiß	>50	276,77
Selenhefe	>50	292,25
SyrSpend® SF Alka	>50	296,17
Reisstärke	>50	316,25
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	364,67
Maisstärke	>50	504,61
Weizenstärke	>50	505,15
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	526,78
Kartoffelstärke	>50	549,03
Fructose	>50	549,83
SyrSpend® SF pH4	>50	581,80

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Scopolaminhydrob...	14278801	21676	60	1504154
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054501	21764	60	1511156
Caelo	Scopolaminhydrob...	15054501	21764SI	28	1511156
Caelo	Scopolaminhydrob...	190869	24880	40	20190604*
Caelo	Scopolaminhydrob...	190869	24880SI	40	20190604*
Caelo	Scopolaminhydrob...	172303	24881	40	20170926*
Caelo	Scopolaminhydrob...	21001472001	25733	40	20210423
Caelo	Scopolaminhydrob...	21001472001	25733SI	40	20210423
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23418	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23418SI	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23419	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrob...	15L09-B04-334706	23419SI	40	20151228
Fagron	Scopolaminhydrob...	19G29-B02-367045	25042	40	20191223

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 548 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 153 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 282 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925	60
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054501	21764SI†	32
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	21925SI	30
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441	40
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054504	23441SI	40
Caelo	Scopolaminhydrobromid	172303	24881SI†	40
Fagron	Scopolaminhydrobromid	19G29-B02-367045	25042SI†	40

- 146 392 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 57 Spektren von 22 *Apo-Ident*-Kunden aus 17 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid*.

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Scopolaminhydrobromid	14278801	26
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054505	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15054511	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	15358901	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	16206204	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	16206208	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	17230303	2
Caelo	Scopolaminhydrobromid	18024806	4
Caelo	Scopolaminhydrobromid	18024807	4
Caelo	Scopolaminhydrobromid	190869002	1
Caelo	Scopolaminhydrobromid	19086901	5
Caelo	Scopolaminhydrobromid	20001949001	3
Fagron	Scopolaminhydrobromid	14F11-B02-296840	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	14J27-B05-307020	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	15L09-B04-327494	1
Fagron	Scopolaminhydrobromid	17D18-B05-335528	2
Fagron	Scopolaminhydrobromid	18B23-B04-357420	1
Gehe	Scopolaminhydrobromid	19086901	1

- 182 671 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 604 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Scopolaminhydrobromid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	548	0	133 153
Typ B	0	282	0	146 392
Typ C	0	57	0	182 671

Die Substanz/Substanzgruppe *Scopolaminhydrobromid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9051 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,8723 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 89,4737 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21676	21676	0,00	90,30
21764	21764	0,00	83,09
23418	21764	41,43	127,76
23419	21764	43,00	133,41
24880	24880	0,00	91,52
24881	24881	0,00	66,86
25042	21676	7,48	92,64
25733	21764	26,74	87,61

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Selenhefe**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20906-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Selenhefe

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Selenhefe	5	2	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Polymyxin-B-sulfat	44,76	25,18
Amphotericin B	81,87	27,25
⋮	⋮	⋮
Colistinsulfat	>50	21,02
Bacitracin	>50	25,45
Nystatin	>50	43,60
Riboflavin	>50	47,09
Calciumglycerophosphat	>50	54,34
Estradiol-Hemihydrat	>50	57,09
Calciumpantothenat	>50	61,83
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	63,21
Cyanocobalamin	>50	66,38
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	75,35
Natriumhyaluronat	>50	80,96
Gelatine, weiß	>50	83,15
SyrSpend® SF Alka	>50	94,82
Estriol	>50	95,50
Triamcinolon, mikronisiert	>50	105,02
Methylcobalamin	>50	133,65
Tosylchloramid-Natrium	>50	137,67
Reisstärke	>50	141,44
Scopolaminhydrobromid	>50	141,78
Maisstärke	>50	158,87
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	197,80
Oxalsäure	>50	230,39
SyrSpend® SF pH4	>50	247,23
Weizenstärke	>50	289,49
Kartoffelstärke	>50	323,20
Fructose	>50	402,30

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Selenhefe	13347911	21377	40	1509355
Caelo	Selenhefe	17002202	23120	40	1707512
Caelo	Selenhefe	17002208	23446	40	20170126
Caelo	Selenhefe	173332	24038	40	20180207*
Caelo	Selenhefe	192450005	25522	40	2106135

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Selenhefe*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Selenhefe	20003859005	25979	40
Euro OTC	Selenhefe	L1401013-01	21102	40
Caelo	Selenhefe	20003859005	25979SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Selenhefe	13347906	1
Caelo	Selenhefe	13347911	1
Caelo	Selenhefe	15276208	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Selenhefe	11318111	1
Euro OTC	Selenhefe	L1910012-01	1
Euro OTC	Selenhefe	L1910012-1	1

- 182 722 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 615 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Selenhefe* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	5	1	182 721

Die Substanz/Substanzgruppe *Selenhefe* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9011 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21377	21377	0,00	78,11
23120	23120	0,00	65,83
23446	23120	5,22	63,05
24038	24038	0,00	69,28
25522	25522	0,00	72,66

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Serin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`22289-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Serin; L-Serin; Serinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Serin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Serin	7	4	1

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Serin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Serin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Serin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	82,24	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Serin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Serin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Serin	1512012	22289	60	20160112*
Euro OTC	Serin	1606020-01	22668	40	20160714
Euro OTC	Serin	1606020	22678	40	20160714*
Euro OTC	Serin	1711033	23914	40	20171208*
Euro OTC	Serin	1904034	24641	40	20190521*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Serin	1909027	24956	40	20191015*
Euro OTC	Serin	2011007	25471	40	20201127*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Serin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Serin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Serin	1611006	22922	40
Euro OTC	Serin	1809016	24296	40
Euro OTC	Serin	2006028	25305	40
Euro OTC	Serin	2107017	25776	50

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Serin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Serin	1606020-01	3
Euro OTC	Serin	1904034-01	1

- 182 724 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 619 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Serin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Serin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	4	0	182 724

Die Substanz/Substanzgruppe *Serin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22289	22289	0,00	203,54
22668	22678	5,97	209,67
22678	22678	0,00	209,67
23914	23914	0,00	207,64
24641	24641	0,00	210,43
24956	24956	0,00	204,52
25471	25471	0,00	209,79

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Silbereiweiß**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20178-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Silbereiweiß; Argentum proteinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Silbereiweiß	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Carbomer 35000 / 50000	50,35	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Silbereiweiß	190092	24559	40	20190221*
Caelo	Silbereiweiß	22000752	26126	30	20220511*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 631 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß*.

- 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	Silbereiweiß	21001315	25801	50
Caelo	Silbereiweiß	22000752	26126SI†	20

- 146 604 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Silbereiweiß*.

- 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.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Silbereiweiß* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	70	0	133 631
Typ B	0	70	0	146 604
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Silbereiweiß* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24559	24559	0,00	50,12
26126	26126	0,00	30,98

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sildenafilcitrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20852-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sildenafilcitrat; Sildenafili citras

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sildenafilcitrat	7	6	145

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	110,26	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Sildenafilcitrat	160498	22446	60	20160307*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23336	40	20170529*
Caelo	Sildenafilcitrat	170715	23345	40	20170529*
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	21621	60	20131209
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	23178	40	20150309
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1908006	24843	40	20190906*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Sildenafilcitrat	13F24-N03	20852	40	1402052
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	20927	80	20131030

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	190866	24545	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037	24192	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1902031	24469	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	2003003	25380	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	2111002	25896	50
Fagron	Sildenafilcitrat	21G10-B25-219206	26072	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	2003003	25380SI	40
Euro OTC	Sildenafilcitrat	2111002	25896SI	50
Fagron	Sildenafilcitrat	21G10-B25-219206	26072SI	40

- 146 294 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 480 Spektren von 119 *Apo-Ident*-Kunden aus 154 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 144 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Alliance	Sildenafilcitrat		1
Alliance	Sildenafilcitrat	1311010-03	1
Caelo	Sildenafilcitrat		1
Caelo	Sildenafilcitrat	101051528	1
Caelo	Sildenafilcitrat	1311010-06	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074703	2
Caelo	Sildenafilcitrat	14074707	2
Caelo	Sildenafilcitrat	14074709	1
Caelo	Sildenafilcitrat	14074714	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074715	5
Caelo	Sildenafilcitrat	14074716	1
Caelo	Sildenafilcitrat	1407474	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097301	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097302	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097303	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097306	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097307	2
Caelo	Sildenafilcitrat	15097308	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097310	3
Caelo	Sildenafilcitrat	15097311	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097312	2
Caelo	Sildenafilcitrat	15097315	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15097317	2
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-309081	1
Caelo	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049801	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049802	10
Caelo	Sildenafilcitrat	16049805	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049808	4
Caelo	Sildenafilcitrat	16049810	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049811	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049812	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049814	9
Caelo	Sildenafilcitrat	16049819	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049820	5
Caelo	Sildenafilcitrat	16049821	13
Caelo	Sildenafilcitrat	16049823	2
Caelo	Sildenafilcitrat	16049824	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16049826	1
Caelo	Sildenafilcitrat	16F30-B02-3241715	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17071502	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sildenafilcitrat	17071503	7
Caelo	Sildenafilcitrat	17071504	21
Caelo	Sildenafilcitrat	17344001	2
Caelo	Sildenafilcitrat	17344003	11
Caelo	Sildenafilcitrat	17344004	2
Caelo	Sildenafilcitrat	17344005	9
Caelo	Sildenafilcitrat	17344006	2
Caelo	Sildenafilcitrat	17344008	4
Caelo	Sildenafilcitrat	17344009	3
Caelo	Sildenafilcitrat	1734401	1
Caelo	Sildenafilcitrat	17344010	2
Caelo	Sildenafilcitrat	17344014	3
Caelo	Sildenafilcitrat	17344015	1
Caelo	Sildenafilcitrat	18B13-B06-349160	2
Caelo	Sildenafilcitrat	18B13-B06-351981	1
Caelo	Sildenafilcitrat	1908006-01	2
Caelo	Sildenafilcitrat	1908006-02	1
Caelo	Sildenafilcitrat	190866001	1
Caelo	Sildenafilcitrat	19086603	3
Caelo	Sildenafilcitrat	19086604	8
Caelo	Sildenafilcitrat	19086605	11
Caelo	Sildenafilcitrat	19086605P-191112-1	1
Caelo	Sildenafilcitrat	19086605P-191212-1	1
Caelo	Sildenafilcitrat	19086605P-200107-1	1
Caelo	Sildenafilcitrat	19086605P-200206-2	1
Caelo	Sildenafilcitrat	19086606	8
Caelo	Sildenafilcitrat	19086606P-200319-5	1
Caelo	Sildenafilcitrat	19086607	2
Caelo	Sildenafilcitrat	190866606	1
Caelo	Sildenafilcitrat	20000163002	4
Caelo	Sildenafilcitrat	20000163003	3
Caelo	Sildenafilcitrat	2000163003	1
Caelo	Sildenafilcitrat	20004485002	1
Caelo	Sildenafilcitrat	20004485003	1
Caelo	Sildenafilcitrat	21000810011	1
Caelo	Sildenafilcitrat	2101403	1
Caelo	Sildenafilcitrat	46049826	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Sildenafilcitrat	19086607	3
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Sildenafilcitrat	190866001	2
Caesar & Loretz GmbH/No…	Sildenafilcitrat	20000163003	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Sildenafilcitrat	190866003	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	17344013	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	17344014	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	180737-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	19086601	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	19086603	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	19086605	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	19086606	10
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	19086607	2
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	20000163002	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	20004485003	1
Caesar & Loretz GmbH	Sildenafilcitrat	B01-2018201	1
Cealo	Sildenafilcitrat	16049805	1
Eu Rho	Sildenafilcitrat	1902031-01	1
Eu Rho	Sildenafilcitrat	1908006-01	1
EuRho/Noweda	Sildenafilcitrat	1807037-01	3
Euro OTC	Sildenafilcitrat		1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	10061706	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	101031827	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	103031328	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sildenafilcitrat	13110-01	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-01	4
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-02	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101003	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-03	6
Euro OTC	Sildenafilcitrat	131101004	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-05	6
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-06	11
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-07	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1311010-6	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	14051402	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	15081830	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	15097301	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17061405	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	17081504	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037-01	19
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1807037-01x2	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	19011907	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1902031-01	29
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1908006-01	15
Euro OTC	Sildenafilcitrat	1908006-02	4
Euro OTC	Sildenafilcitrat	19b07-b02-191473	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	2003003-01	4
Euro OTC	Sildenafilcitrat	2003003-02	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	27021802	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	311010-06	1
Euro OTC	Sildenafilcitrat	5117Q-03684	1
Euro	Sildenafilcitrat	1311010-06	1
Euro	Sildenafilcitrat	190020031-01	1
Fagron	Sildenafilcitrat	13J15-N01	2
Fagron	Sildenafilcitrat	14H11-B01-303183	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02	2
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-314725	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15f11-b02-320186	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-320186	1
Fagron	Sildenafilcitrat	15F11-B02-525175	3
Fagron	Sildenafilcitrat	16049812	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16049817	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16049819	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16A18-B08	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-324715	3
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331449	1
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-331450	4
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-B02-334977	2
Fagron	Sildenafilcitrat	16F30-BO2-324715	1
Fagron	Sildenafilcitrat	17071505	1
Fagron	Sildenafilcitrat	17H31-B02-342459	4
Fagron	Sildenafilcitrat	18B13-B06	1
Fagron	Sildenafilcitrat	18B13-B06-347389	2
Fagron	Sildenafilcitrat	18B13-B06-348000	1
Fagron	Sildenafilcitrat	18B13-B06-348001	2
Fagron	Sildenafilcitrat	18B13-B06-349160	2
Fagron	Sildenafilcitrat	18B13-B06-351981	1
Fagron	Sildenafilcitrat	18B13-B06-353827	1
Fagron	Sildenafilcitrat	19807-B02-194729	1
Fagron	Sildenafilcitrat	19807-B02-194730	1
Fagron	Sildenafilcitrat	19B07-802-194730	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Sildenafilcitrat	19B07-B02-191472	1
Fagron	Sildenafilcitrat	19B07-B02-191473	4
Fagron	Sildenafilcitrat	19B07-B02-194728	1
Fagron	Sildenafilcitrat	19B07-B02-194729	2
Fagron	Sildenafilcitrat	19K12-B01-195593	1
Fagron	Sildenafilcitrat	19K12-B01-195594	6
Fagron	Sildenafilcitrat	19K12-B01-195594	1
Fagron	Sildenafilcitrat	19K12-B01-195595	1
Fagron	Sildenafilcitrat	20J26-B01-201822	1
Fargon	Sildenafilcitrat	19B07-B02-194727	2
Gehe	Sildenafilcitrat	13F24-N03	1
Gehe	Sildenafilcitrat	16049805	1
GEHE	Sildenafilcitrat	17344003	1
Gehe	Sildenafilcitrat	17344008	1
Gehe	Sildenafilcitrat	19086606	2
Gutenberg-Apotheke	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Noweda/ Caesar & Loretz...	Sildenafilcitrat	19086607	1
Noweda	Sildenafilcitrat	18B13-B06-347389	1
Noweda	Sildenafilcitrat	18B13-B06-348002	1
Noweda	Sildenafilcitrat	19086603	1
Noweda	Sildenafilcitrat	19086607	1
Noweda	Sildenafilcitrat	19B07-B02-194728	1
Noweda	Sildenafilcitrat	19B07-B02-191473	1
Noweda	Sildenafilcitrat	SLC/0518011	1
ph euro	Sildenafilcitrat	1908006-02	2
Phoenix	Sildenafilcitrat	1311010-04	2
Phönx/Polpharma	Sildenafilcitrat	1311010-01	1
Polpharma/Phoenix	Sildenafilcitrat	131101001	1
Sanacorp WE 21.04.17 -2...	Sildenafilcitrat	16049808	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	14H11-B01-297519	2
Sanacorp	Sildenafilcitrat	16049811	2
Sanacorp	Sildenafilcitrat	19B07-b02-191473	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	2003003-02	1
Sanacorp	Sildenafilcitrat	2111002-01	1

- 182 248 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 468 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sildenafilcitrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	380	0	146 294
Typ C	0	480	0	182 248

Die Substanz/Substanzgruppe *Sildenafilcitrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 98,7500 %)

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20852	20852	0,00	188,89
20927	20852	10,49	190,11
21621	24843	13,32	187,84
22446	22446	0,00	191,22
23178	23336	27,02	191,72
23336	23336	0,00	194,41
23345	23345	0,00	191,70
24843	24843	0,00	190,92

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sojalecithin (Instantform)**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20539-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sojalecithin (Instantform); Lecithinum e sojae plv.

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sojalecithin (Instantform)	5	2	39

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Hartfett, pastilliert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Mupirocin-Calcium	74,63	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Sojalecithin (In…	13030504	20985	40	1404399
Caelo	Sojalecithin (In…	13279813	21523	40	20130903
Caelo	Sojalecithin (In…	17118101	23370	40	20170620
Caelo	Sojalecithin (In…	191879	24749	40	20190712*
Caelo	Sojalecithin (In…	20002522003	25521	40	20200924

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	173224	24244	40
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	21001068004	25784	50
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118101	23445	40

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 82 Spektren von 45 *Apo-Ident*-Kunden aus 43 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 39 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sojalecithin (Instantform)		1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	11371504	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139001	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139011	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	12139012	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13030506	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279806	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	13279814	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281605	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281606	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281618	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	14281620	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262701	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	15262704	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	1526704	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	16223302	4
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17081501	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118101	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118102	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118105	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17118108	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17322401	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17322402	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	17322405	5
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	18282701	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	19009101	3
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	19009113	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	20000718005	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	20002522003	2
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	21001068003	1
Caelo	Sojalecithin (Instantform)	21002621003	1
Caesar & Loretz GmbH Gehe	Sojalecithin (Instantform)	21001068004	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Sojalecithin (Instantform)	12139013	1
Caesar & Loretz GmbH/An…	Sojalecithin (Instantform)	20000718001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr…	Sojalecithin (Instantform)	20000718005	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Sojalecithin (Instantform)	19009110	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Sojalecithin (Instantform)	19009107	1
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	14281603	1
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	19009103	2
Caesar & Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	19187901	2
Caesar &Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13030503	1
Caesar &Loretz GmbH	Sojalecithin (Instantform)	13279813	1
Gehe	Sojalecithin (Instantform)	19187901	1
Gehe	Sojalecithin (Instantform)	21002621003	1
INTR/ Sana	Sojalecithin (Instantform)	16223302	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	14196305	1
Sanacorp	Sojalecithin (Instantform)	17322405	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Sojalecithin (Instantform)	31/14	1

- 182 646 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 580 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sojalecithin (Instantform)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	82	0	182 646

Die Substanz/Substanzgruppe *Sojalecithin (Instantform)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 92,6829 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20985	20985	0,00	126,15
21523	20985	48,03	128,24
23370	20985	31,11	128,14
24749	24749	0,00	125,72
25521	20985	66,09	129,95

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sorbinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20881-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sorbinsäure; Acidum sorbicum; Acidum sorbinicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sorbinsäure	8	3	86

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Kaliumsorbat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	94,38	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Sorbinsäure	12038025	20881	40	20120315
Caelo	Sorbinsäure	13334008	21460	60	AR-15-FG-007849-01
Caelo	Sorbinsäure	14380714	22593	40	20150209
Caelo	Sorbinsäure	162080	22616	40	20160722*
Caelo	Sorbinsäure	15382002	22826	40	20151112

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbinsäure	172056	23851	40	20170823*
Caelo	Sorbinsäure	162080	23859	40	20160722*
Caelo	Sorbinsäure	20002774	25615	40	20200910*
Caelo	Sorbinsäure	22000825	26120	40	20220513*
Caelo	Sorbinsäure	22000825	26120SI	20	20220513*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Sorbinsäure*.

- 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	Sorbinsäure	14176214	22592	40
Caelo	Sorbinsäure	182876	24384	40
Caelo	Sorbinsäure	191114	24569	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 581 Spektren von 358 *Apo-Ident*-Kunden aus 92 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure*.
- 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
acidum sorbicum	Sorbinsäure	17343411	1
ALH	Sorbinsäure	15382007	1
Anzag	Sorbinsäure	12038016	1
Caelo	Sorbinsäure	10120303	1
Caelo	Sorbinsäure	10305208	1
Caelo	Sorbinsäure	10305209	1
Caelo	Sorbinsäure	105505	1
Caelo	Sorbinsäure	11203806	2
Caelo	Sorbinsäure	11203807	10
Caelo	Sorbinsäure	11203812	1
Caelo	Sorbinsäure	12038002	1
Caelo	Sorbinsäure	12038009	1
Caelo	Sorbinsäure	12038012	1
Caelo	Sorbinsäure	12038016	6
Caelo	Sorbinsäure	12038020	4
Caelo	Sorbinsäure	12038025	1
Caelo	Sorbinsäure	12330608	8
Caelo	Sorbinsäure	12330618	12
Caelo	Sorbinsäure	13334003	4
Caelo	Sorbinsäure	13334008	5
Caelo	Sorbinsäure	13334010	7
Caelo	Sorbinsäure	14176206	7
Caelo	Sorbinsäure	14176207	1
Caelo	Sorbinsäure	14176209	6
Caelo	Sorbinsäure	14176212	8
Caelo	Sorbinsäure	14176213	1
Caelo	Sorbinsäure	14176214	12
Caelo	Sorbinsäure	14380702	3
Caelo	Sorbinsäure	14380704	1
Caelo	Sorbinsäure	14380706	6
Caelo	Sorbinsäure	14380713	2
Caelo	Sorbinsäure	14380714	10
Caelo	Sorbinsäure	14380715	1
Caelo	Sorbinsäure	15123912	1
Caelo	Sorbinsäure	15382001	1
Caelo	Sorbinsäure	15382002	12
Caelo	Sorbinsäure	15382007	4
Caelo	Sorbinsäure	15382010	15
Caelo	Sorbinsäure	16206012	1
Caelo	Sorbinsäure	162080	1
Caelo	Sorbinsäure	16208005	31
Caelo	Sorbinsäure	16208007	1
Caelo	Sorbinsäure	16208009	17
Caelo	Sorbinsäure	16208011	13
Caelo	Sorbinsäure	16208012	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbinsäure	16208015	10
Caelo	Sorbinsäure	16208016	17
Caelo	Sorbinsäure	16208018	2
Caelo	Sorbinsäure	16208020	17
Caelo	Sorbinsäure	1620808005	1
Caelo	Sorbinsäure	162508016	1
Caelo	Sorbinsäure	170427AS/16208005	1
Caelo	Sorbinsäure	1734301	1
Caelo	Sorbinsäure	17343401	16
Caelo	Sorbinsäure	17343411	24
Caelo	Sorbinsäure	17343411P-190225-13	1
Caelo	Sorbinsäure	17343422	16
Caelo	Sorbinsäure	18215610	1
Caelo	Sorbinsäure	1827669	1
Caelo	Sorbinsäure	18284605	1
Caelo	Sorbinsäure	18286716	1
Caelo	Sorbinsäure	18287602	1
Caelo	Sorbinsäure	18287605	29
Caelo	Sorbinsäure	18287609	27
Caelo	Sorbinsäure	18287616	19
Caelo	Sorbinsäure	18287616P-191111-5	1
Caelo	Sorbinsäure	191114001	11
Caelo	Sorbinsäure	191114002	15
Caelo	Sorbinsäure	19111405	1
Caelo	Sorbinsäure	19114002	2
Caelo	Sorbinsäure	20000110010	2
Caelo	Sorbinsäure	200004209003	1
Caelo	Sorbinsäure	20004209003	5
Caelo	Sorbinsäure	20004209011	8
Caelo	Sorbinsäure	20004209014	2
Caelo	Sorbinsäure	21041801	1
Caelo	Sorbinsäure	28041726	1
Caelo	Sorbinsäure	29071201	1
Caelo	Sorbinsäure	4016I-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	4811Q-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	5012E-01048	1
Caelo	Sorbinsäure	72687038	1
Caelo	Sorbinsäure	80538258	1
Caelo	Sorbinsäure	9280207	1
Caelo	Sorbinsäure	93557220	2
Caelo	Sorbinsäure	P0538258	1
Caeo/ Phoenix	Sorbinsäure	18287616	1
Caesar & Lorenz GmbH	Sorbinsäure	18287609	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Sorbinsäure	191114001	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Sorbinsäure	18287616	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Sorbinsäure	16208009	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Sorbinsäure	191114002	1
Caesar & Loretz GmbH/ K...	Sorbinsäure	18287616	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Sorbinsäure	19111405	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Sorbinsäure	20000110005	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Sorbinsäure	191114001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Sorbinsäure	191114002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Sorbinsäure	18287609	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Sorbinsäure	191114001	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Sorbinsäure	20004209003	1
Caesar & Loretz GmbH/NO...	Sorbinsäure	191114001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Sorbinsäure	20000110005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Sorbinsäure	20004209003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Sorbinsäure	20004209003	1
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	18287605	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	18287609	4
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	18287616	7
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	191114001	5
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	191114002	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	20000110010	1
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	20004209003	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbinsäure	20004209011	1
Caesar & Loretz/Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Caesar/Gehe	Sorbinsäure	17343422	1
Cealo	Sorbinsäure	16208011	1
Ebert & Jacobi	Sorbinsäure	16208005	1
Euro OTC	Sorbinsäure	12038020	1
Euro OTC	Sorbinsäure	o216E-01048	1
Fagron	Sorbinsäure	121394	1
Fagron	Sorbinsäure	13334008	1
Fagron	Sorbinsäure	14176206	1
Fagron	Sorbinsäure	17343422	1
Fiebig	Sorbinsäure	168009	1
Finze	Sorbinsäure	9280207	1
Fischar	Sorbinsäure	16208005	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbinsäure	2575/07142914	1
Gehe	Sorbinsäure	16208011	1
Gehe	Sorbinsäure	16208012	1
gehe	Sorbinsäure	16208016	1
Gehe	Sorbinsäure	17343401	1
GEHE	Sorbinsäure	17343401	1
Gehe	Sorbinsäure	18287605	1
Gehe	Sorbinsäure	18287609	1
Gehe	Sorbinsäure	191114002	1
Gehe	Sorbinsäure	20004209011	1
H.Lamotte	Sorbinsäure	17343401	1
L12	Sorbinsäure	15382010	1
L12	Sorbinsäure	18287602	1
Noweda	Sorbinsäure	12038016	1
Noweda	Sorbinsäure	12330608	1
Noweda	Sorbinsäure	14176206	1
Noweda	Sorbinsäure	1418M-01048	1
Noweda	Sorbinsäure	14380706	1
Noweda	Sorbinsäure	16208020	1
Noweda	Sorbinsäure	18287605	3
Noweda	Sorbinsäure	18287609	1
Phoenix 17.4.13	Sorbinsäure	12038020	1
PHOENIX 12.05.2014	Sorbinsäure	13334008	1
Phoenix 22.03.2017 6,67EUR	Sorbinsäure	15382010	1
Phoenix	Sorbinsäure	11203813	1
Phoenix	Sorbinsäure	191114001	1
Phoenix	Sorbinsäure	20004209003	1
Phönix	Sorbinsäure	12330618	1
phönix	Sorbinsäure	15382010	1
Phönix	Sorbinsäure	16208005	1
Phönix	Sorbinsäure	18287605	1
Phönix	Sorbinsäure	20000110010	1
PHÖNIX	Sorbinsäure	9308627	1
Sanacorp	Sorbinsäure	12038016	1
Sanacorp	Sorbinsäure	13334008	1
Sanacorp	Sorbinsäure	18287605	1
SanacorpWE: 23.09.14 E...	Sorbinsäure	14176212	1
Th. Geyer	Sorbinsäure	17343411	1
vdl 28.04.2014 preis:5,79	Sorbinsäure		1
VDL;5,78EUR;18.12	Sorbinsäure	14176206	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 147 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 531 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	581	0	182 147

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 98,9673 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20881	23859	6,97	141,50
21460	21460	0,00	141,46
22593	23859	5,60	142,76
22616	22616	0,00	146,14
22826	21460	8,28	138,96
23851	23851	0,00	140,85
23859	23859	0,00	140,95
25615	25615	0,00	138,97
26120	26120	0,00	150,03

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sorbitol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20075-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sorbitol; Sorbitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sorbitol	9	6	131

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Mannitol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
myo-Inositol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sorbitantrioleat	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Xylitol	64,40	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Sorbitol	13278217	21485	40	20130920
Caelo	Sorbitol	16038501	22847	40	20160315
Caelo	Sorbitol	163531	23028	40	20170119*
Caelo	Sorbitol	16353107	23442	40	20170119

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sorbitol	20001873	25226	40	20200722*
Euro OTC	Sorbitol	1506052	21834	60	20150713*
Euro OTC	Sorbitol	1512016	22293	60	20160113*
Euro OTC	Sorbitol	1604007	22539	40	20160428*
Euro OTC	Sorbitol	1610018	22849	40	20161121*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 400 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 301 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sorbitol	181636	24220	40
Caelo	Sorbitol	190173	24562	40
Caelo	Sorbitol	192579	24898	40
Euro OTC	Sorbitol	1810010	24306	40
Euro OTC	Sorbitol	2008016	25333	40
Euro OTC	Sorbitol	2108021	25878	50
Euro OTC	Sorbitol	2108021	25878SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 414 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 371 Spektren von 154 *Apo-Ident*-Kunden aus 136 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 130 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Sorbitol	13278206	2
Caela/ L2	Sorbitol	16038501	1
Caelo	Sorbitol		1
Caelo	Sorbitol	10383323	1
Caelo	Sorbitol	1083330	1
Caelo	Sorbitol	113793	1
Caelo	Sorbitol	11379320	1
Caelo	Sorbitol	11379321	1
Caelo	Sorbitol	11379322	1
Caelo	Sorbitol	11379332	2
Caelo	Sorbitol	11379333	1
Caelo	Sorbitol	11379336	2
Caelo	Sorbitol	11379337	2
Caelo	Sorbitol	12249108	2
Caelo	Sorbitol	12249109	2
Caelo	Sorbitol	12249110	4
Caelo	Sorbitol	12249124	2
Caelo	Sorbitol	12249126	2
Caelo	Sorbitol	12249139	1
Caelo	Sorbitol	12249140	1
Caelo	Sorbitol	12345	1
Caelo	Sorbitol	12L07-N12	1
Caelo	Sorbitol	13278204	1
Caelo	Sorbitol	13278206	1
Caelo	Sorbitol	13278216	2
Caelo	Sorbitol	13278218	1
Caelo	Sorbitol	13278239	1
Caelo	Sorbitol	13278241	1
Caelo	Sorbitol	13278246	2
Caelo	Sorbitol	13278247	1
Caelo	Sorbitol	13278249	1
Caelo	Sorbitol	13278250	1
Caelo	Sorbitol	133335307	1
Caelo	Sorbitol	13335304	1
Caelo	Sorbitol	13335307	3
Caelo	Sorbitol	14250806	1
Caelo	Sorbitol	14250807	1
Caelo	Sorbitol	14250808	1
Caelo	Sorbitol	15012708	1
Caelo	Sorbitol	15118901	3
Caelo	Sorbitol	15118902	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sorbitol	15118912	1
Caelo	Sorbitol	1512016-01	2
Caelo	Sorbitol	15208302	4
Caelo	Sorbitol	15208303	1
Caelo	Sorbitol	15208305	3
Caelo	Sorbitol	15208306	2
Caelo	Sorbitol	15208309	3
Caelo	Sorbitol	15208310	5
Caelo	Sorbitol	15208311	3
Caelo	Sorbitol	16038501	5
Caelo	Sorbitol	16038502	2
Caelo	Sorbitol	16038503	1
Caelo	Sorbitol	16038514	9
Caelo	Sorbitol	16038515	9
Caelo	Sorbitol	1604007-01	1
Caelo	Sorbitol	1610018-01	1
Caelo	Sorbitol	16101303	1
Caelo	Sorbitol	16231208	1
Caelo	Sorbitol	162353107	1
Caelo	Sorbitol	16353102	3
Caelo	Sorbitol	16353107	2
Caelo	Sorbitol	16353108	4
Caelo	Sorbitol	17011305	1
Caelo	Sorbitol	17140902	9
Caelo	Sorbitol	17140903	11
Caelo	Sorbitol	17140904	2
Caelo	Sorbitol	1714090903	1
Caelo	Sorbitol	17366301	15
Caelo	Sorbitol	17366304	6
Caelo	Sorbitol	17366305	2
Caelo	Sorbitol	18163605	2
Caelo	Sorbitol	18163606	8
Caelo	Sorbitol	18163607	7
Caelo	Sorbitol	181636606	1
Caelo	Sorbitol	18281603	1
Caelo	Sorbitol	18281605	5
Caelo	Sorbitol	18281605P-190624-2	1
Caelo	Sorbitol	18281610	2
Caelo	Sorbitol	19017304	5
Caelo	Sorbitol	19017307	2
Caelo	Sorbitol	19017308	1
Caelo	Sorbitol	19017312	4
Caelo	Sorbitol	192579001	3
Caelo	Sorbitol	192579002	1
Caelo	Sorbitol	192579006	2
Caelo	Sorbitol	192579007	2
Caelo	Sorbitol	20003822001	1
Caelo	Sorbitol	20003822005	2
Caelo	Sorbitol	20003822008	1
Caelo	Sorbitol	20003822011	1
Caelo	Sorbitol	20021501	1
Caelo	Sorbitol	2003822012	1
Caelo	Sorbitol	225282222169	1
Caelo	Sorbitol	23071201	1
Caelo	Sorbitol	23081401	1
Caelo	Sorbitol	26071402	1
Caelo	Sorbitol	4091401	1
Caelo	Sorbitol	5021307	1
Caelo	Sorbitol	8081402	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Sorbitol	18163607	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH / ...	Sorbitol	18281603	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Sorbitol	19017305	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Sorbitol	19017307	4
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Sorbitol	19017307	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Sorbitol	19017312	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Sorbitol	19017302	2
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Sorbitol	19017308	5
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	18163606	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	18163607	1
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	18281602	3
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	18281605	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	19017302	1
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	19017307	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	19017312	4
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	192579002	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	192579004	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	192579006	2
Caesar & Loretz GmbH	Sorbitol	20003822001	2
EuRho/Anzag	Sorbitol	3518E-02298	1
EuRho/Anzag	Sorbitol	4712I-02298	1
eurho	Sorbitol	1301019-01	1
EuRho	Sorbitol	161001802	1
Euro OTC	Sorbitol		1
Euro OTC	Sorbitol	1301019-01	3
Euro OTC	Sorbitol	1311034-01	2
Euro OTC	Sorbitol	1404007-01	2
Euro OTC	Sorbitol	1406014-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1501048-01	4
Euro OTC	Sorbitol	1506052-01	4
Euro OTC	Sorbitol	150652-01	1
Euro OTC	Sorbitol	1512016-01	3
Euro OTC	Sorbitol	1604007-01	4
Euro OTC	Sorbitol	1610018-01	15
Euro OTC	Sorbitol	1610018-02	3
Euro OTC	Sorbitol	1610018-03	8
Euro OTC	Sorbitol	1810010-01	2
Euro OTC	Sorbitol	1810010-02	1
Euro OTC	Sorbitol	2008016-01	1
Euro OTC	Sorbitol	200816-01	1
Euro OTC	Sorbitol	3217M-02298	1
Euro OTC	Sorbitol	700476	1
Fagron	Sorbitol		1
Fagron	Sorbitol	11I09-N11	1
Fagron	Sorbitol	12E30-N24	3
Fagron	Sorbitol	12J15-N01	1
Fagron	Sorbitol	12L17-N12	3
Fagron	Sorbitol	13278249	1
Fagron	Sorbitol	13D08-N27	1
Fagron	Sorbitol	13E07-B40	2
Fagron	Sorbitol	13G04-N04	1
Fagron	Sorbitol	14E21-B02	1
Fagron	Sorbitol	M721140	1
Fagron	Sorbitol	M721140/12L17-N12	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/0513	1
Gatt-Koller / Phoenix	Sorbitol	1718/05134013	1
Gehe 01.09.2014	Sorbitol	13278217	1
GEHE 28.11.2014	Sorbitol	13278245	1
GEHE	Sorbitol	16353108	1
Gehe	Sorbitol	18163606	1
GEHE	Sorbitol	19017305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hänseler	Sorbitol		1
L10	Sorbitol	16353108	1
L12	Sorbitol	17140904	3
Merck	Sorbitol	13D08-N27	1
Noweda/ Ichthyol	Sorbitol	1512016-01	1
Noweda	Sorbitol	17140903	1
Phoenix 12.08.2013	Sorbitol	12249108	1
PHÖNIX	Sorbitol	18281603	1
Sana	Sorbitol	18281603	1
Sanacorp	Sorbitol	16353107	1
siehe Protokoll	Sorbitol	15208310	1
Spangro 17.05.19	Sorbitol	17140902	1

- 182 357 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 490 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sorbitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	400	0	133 301
Typ B	0	260	0	146 414
Typ C	0	371	0	182 357

Die Substanz/Substanzgruppe *Sorbitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6923 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 98,3827 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21485	21834	6,06	87,31
21834	21834	0,00	91,88
22293	22293	0,00	85,46
22539	22539	0,00	85,10
22847	21834	3,05	88,27
22849	22849	0,00	85,37
23028	23028	0,00	92,84
23442	21834	5,69	92,77
25226	25226	0,00	106,05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Spironolacton**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21032-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Spironolacton; Spironolactonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Spironolacton	9	10	192

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 05

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Progesteron, mikronisiert	113,11	43,93
⋮	⋮	⋮
Testosteronpropionat	>50	61,82

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Spironolacton	14378715	22385	40	20150211
Caelo	Spironolacton	160773	22444	60	20160415*
Caelo	Spironolacton	190158	24548	40	20190308*
Caelo	Spironolacton	20001838	25213	40	20200617*
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21032	50	1403151
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	21076	42	20130215
Euro OTC	Spironolacton	1602006	22369	45	20160309*
Euro OTC	Spironolacton	2006012	25311	40	20200821*
Euro OTC	Spironolacton	2006012	25311SI	33	20200821*
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	22386	40	20150728
Fagron	Spironolacton	2294216E20-B06-322016	22942	40	20160531

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 470 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 9 verschiedenen Chargen.

- 133 231 Spektren aus insgesamt 2460 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 410 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Spironolacton	16077305	22954	40
Caelo	Spironolacton	171165	23327	40
Caelo	Spironolacton	172432	23660	40
Caelo	Spironolacton	182080	24391	40
Caelo	Spironolacton	191979	24748	40
Euro OTC	Spironolacton	1612002	22909	40
Euro OTC	Spironolacton	1711013	23888	40
Euro OTC	Spironolacton	1809020	24324	40
Euro OTC	Spironolacton	1907001	24782	40
Euro OTC	Spironolacton	2203010	26086	40
Euro OTC	Spironolacton	2203010	26086SI	10

- 146 264 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 876 Spektren von 339 *Apo-Ident*-Kunden aus 200 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 192 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Spironolacton		1
AHD 23.07.2020	Spironolacton	190158003	1
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049119	1
Alliance Healthcare	Spironolacton	12049129	1
Anzag	Spironolacton	191163002	2
Anzag	Spironolacton	20003886003	2
Anzag	Spironolacton	21000085007	1
apomix	Spironolacton	16077320	1
Caelo	Spironolacton		1
Caelo	Spironolacton	10159914	1
Caelo	Spironolacton	1090216	1
Caelo	Spironolacton	10H24-N10	1
Caelo	Spironolacton	11042602	1
Caelo	Spironolacton	11042607	1
Caelo	Spironolacton	1110917/16077320	1
Caelo	Spironolacton	11G28-N03	1
Caelo	Spironolacton	12049103	1
Caelo	Spironolacton	12049105	2
Caelo	Spironolacton	12049109	1
Caelo	Spironolacton	12049110	2
Caelo	Spironolacton	12049118	3
Caelo	Spironolacton	12049123	3
Caelo	Spironolacton	12049130	4
Caelo	Spironolacton	13124303	7
Caelo	Spironolacton	13124304	7
Caelo	Spironolacton	13124309	6
Caelo	Spironolacton	13124314	2
Caelo	Spironolacton	13124315	6
Caelo	Spironolacton	13124317	3
Caelo	Spironolacton	13124320	3
Caelo	Spironolacton	13124321	2
Caelo	Spironolacton	131243315	1
Caelo	Spironolacton	1314309	1
Caelo	Spironolacton	13190309	3
Caelo	Spironolacton	140202901	1
Caelo	Spironolacton	1437807	1
Caelo	Spironolacton	1437815	1
Caelo	Spironolacton	14378701	2
Caelo	Spironolacton	14378702	4
Caelo	Spironolacton	14378703	1
Caelo	Spironolacton	14378709	4
Caelo	Spironolacton	14378710	5
Caelo	Spironolacton	14378715	8
Caelo	Spironolacton	14378717	3
Caelo	Spironolacton	14378718	9
Caelo	Spironolacton	14378719	1
Caelo	Spironolacton	14378721	2
Caelo	Spironolacton	1438721	1
Caelo	Spironolacton	150401601	1
Caelo	Spironolacton	15G22-B10	1
Caelo	Spironolacton	160773	1
Caelo	Spironolacton	16077302	15
Caelo	Spironolacton	16077303	17

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spironolacton	16077305	10
Caelo	Spironolacton	16077306	8
Caelo	Spironolacton	16077307	1
Caelo	Spironolacton	16077309	7
Caelo	Spironolacton	1607731	1
Caelo	Spironolacton	16077311	13
Caelo	Spironolacton	16077312	20
Caelo	Spironolacton	16077312/1230817	1
Caelo	Spironolacton	16077316	1
Caelo	Spironolacton	16077319	5
Caelo	Spironolacton	16077320	11
Caelo	Spironolacton	16077324	1
Caelo	Spironolacton	16077325	20
Caelo	Spironolacton	16077326	17
Caelo	Spironolacton	161200201	1
Caelo	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Caelo	Spironolacton	16D15-B06-320903	1
Caelo	Spironolacton	16H20-B06-322016	1
Caelo	Spironolacton	17116501	1
Caelo	Spironolacton	171165012	1
Caelo	Spironolacton	17116502	9
Caelo	Spironolacton	17H16-B05-341740	1
Caelo	Spironolacton	18004803	12
Caelo	Spironolacton	18004902	3
Caelo	Spironolacton	18004904	20
Caelo	Spironolacton	18004908	12
Caelo	Spironolacton	18004912	1
Caelo	Spironolacton	18004913	4
Caelo	Spironolacton	18004915	12
Caelo	Spironolacton	18004915P-190531-5	1
Caelo	Spironolacton	18004917	22
Caelo	Spironolacton	18004917P-190604-1	1
Caelo	Spironolacton	18004919	1
Caelo	Spironolacton	18004920	16
Caelo	Spironolacton	18004922	1
Caelo	Spironolacton	180208003	1
Caelo	Spironolacton	18208003	10
Caelo	Spironolacton	18208004	11
Caelo	Spironolacton	18208005	1
Caelo	Spironolacton	18208008	15
Caelo	Spironolacton	18208008P-191007-1	1
Caelo	Spironolacton	18208010	10
Caelo	Spironolacton	18A24-B03-348018	5
Caelo	Spironolacton	190158001	14
Caelo	Spironolacton	190158003	1
Caelo	Spironolacton	19015801	1
Caelo	Spironolacton	19015802	1
Caelo	Spironolacton	190158022	1
Caelo	Spironolacton	19015803	18
Caelo	Spironolacton	19015804	15
Caelo	Spironolacton	19015805	2
Caelo	Spironolacton	19015809	6
Caelo	Spironolacton	19015809P-200507-2	1
Caelo	Spironolacton	1907001-01	2
Caelo	Spironolacton	191163001	8
Caelo	Spironolacton	191163002	11
Caelo	Spironolacton	191163003	1
Caelo	Spironolacton	191163004	4
Caelo	Spironolacton	191163008	7
Caelo	Spironolacton	2000386003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Spironolacton	20003886003	12
Caelo	Spironolacton	20003886004	2
Caelo	Spironolacton	20003886005	3
Caelo	Spironolacton	2013U-03249	1
Caelo	Spironolacton	21000085001	2
Caelo	Spironolacton	21000085002	3
Caelo	Spironolacton	21000085004	4
Caelo	Spironolacton	21000085006	1
Caelo	Spironolacton	21000085007	5
Caelo	Spironolacton	21000085008	1
Caelo	Spironolacton	21000085009	2
Caelo	Spironolacton	2100008508	1
Caelo	Spironolacton	2100008509	1
Caelo	Spironolacton	22121701	1
Caelo	Spironolacton	5013Q-03249	1
Caeol/Noweda	Spironolacton	16077303	1
Caeol/Noweda	Spironolacton	16077305	2
Caeol/Noweda	Spironolacton	18208008	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Spironolacton	18004915	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Spironolacton	18004920	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Spironolacton	190158001	3
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Spironolacton	19015803	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Spironolacton	190158001	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Spironolacton	19015803	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Spironolacton	19015804	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Spironolacton	191163004	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Spironolacton	191163008	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Spironolacton	21000085002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Spironolacton	18208010	4
Caesar & Loretz GmbH/No...	Spironolacton	19015804	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Spironolacton	19015809	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Spironolacton	191163004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Spironolacton	18208010	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Spironolacton	190158004	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Spironolacton	19015803	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Spironolacton	20003886003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Spironolacton	18004915	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	12049129	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	18004917	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	18004920	2
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	18208003	4
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	18208004	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	18208008	4
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	18208010	3
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	190158001	7
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	19015803	2
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	19015804	6
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	191163001	2
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	191163002	2
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	191163004	3
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	191163008	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	20003886003	3
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	20003886004	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	20003886005	3
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	21000085001	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	21000085002	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	21000085004	6
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	21000085007	1
Caesar & Loretz GmbH	Spironolacton	21000085008	4
Caesar & Loretz GmbH-No...	Spironolacton	20003886005	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar u Loretz	Spironolacton	12049119	1
Caesar u. Loretz / Gehe...	Spironolacton	18208010	1
Caesar und Loretz GmbH	Spironolacton	191163008	1
Caesar&Loretz GmbH	Spironolacton	19015804	1
Caesar&loretz,Anzag	Spironolacton	13124309	1
Caesar&loretz,Phoenix	Spironolacton	11042603	1
Caesar&loretz,Phoenix	Spironolacton	11042613	1
Caesar/Lorenz	Spironolacton	13124303	1
Cealo/Gehe	Spironolacton	18004904	2
Eurho/Anzag	Spironolacton	190700101	1
EuRho	Spironolacton	1101013-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1000403502	1
Euro OTC	Spironolacton	1004035	1
Euro OTC	Spironolacton	1101013-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1212034-01	6
Euro OTC	Spironolacton	1402029-01	1
Euro OTC	Spironolacton	14378721	1
Euro OTC	Spironolacton	1504016-01	3
Euro OTC	Spironolacton	16020006-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1602006-01	5
Euro OTC	Spironolacton	1602006-02	1
Euro OTC	Spironolacton	1612002_01	1
Euro OTC	Spironolacton	161200201	1
Euro OTC	Spironolacton	1612002-01	5
Euro OTC	Spironolacton	16E20-B06-322016	1
Euro OTC	Spironolacton	171101301	1
Euro OTC	Spironolacton	1711013-01	12
Euro OTC	Spironolacton	180902001	1
Euro OTC	Spironolacton	1809020-01	5
Euro OTC	Spironolacton	190700-01	1
Euro OTC	Spironolacton	1907001-01	7
Euro OTC	Spironolacton	2006012-01	4
Euro OTC	Spironolacton	3513E-03249	1
Fagron	Spironolacton		1
Fagron	Spironolacton	10C29-N09	1
Fagron	Spironolacton	10H24-N10	1
Fagron	Spironolacton	12/17-n01	1
Fagron	Spironolacton	12/17-N01	1
Fagron	Spironolacton	12I17-N01	1
Fagron	Spironolacton	12J15-N04	1
Fagron	Spironolacton	13D12-N08	2
Fagron	Spironolacton	13G03-N09	1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08	1
Fagron	Spironolacton	13G16-B08-288051	1
Fagron	Spironolacton	14B20B06294618	1
Fagron	Spironolacton	14B20-B06-294618	5
Fagron	Spironolacton	14j02-b02-303621	1
Fagron	Spironolacton	14J02-B02-303621	5
Fagron	Spironolacton	14J02-B02-303622	1
Fagron	Spironolacton	14J02-B303621	1
Fagron	Spironolacton	15G22-B10-311159	2
Fagron	Spironolacton	16A14-B05	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-317123	1
Fagron	Spironolacton	16A14-B05-525187	1
Fagron	Spironolacton	16D15-B06-320903	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-322016	1
Fagron	Spironolacton	16E20-B06-325478	2
Fagron	Spironolacton	16I06-B04	1
Fagron	Spironolacton	16I06B04329443	1
Fagron	Spironolacton	16I06-B04-329443	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Spironolacton	17116502	1
Fagron	Spironolacton	17E22-B11-335454	2
Fagron	Spironolacton	17E22-B11-335455	2
Fagron	Spironolacton	17H16-B05	2
Fagron	Spironolacton	17H16-B05-344771	3
Fagron	Spironolacton	18208003	1
Fagron	Spironolacton	18A24-B03	1
Fagron	Spironolacton	18A24-B03-349548	5
Fagron	Spironolacton	18A24-B03-354314	1
Fagron	Spironolacton	18G12-B01-356145	3
Fagron	Spironolacton	19C29-B06-191465	3
Fagron	Spironolacton	19H23-B06-194244	1
Fagron	Spironolacton	19H23-B06-194245	1
Fagron	Spironolacton	19H23-B06-194569	1
Fagron	Spironolacton	19H23-B06-194245	1
Fagron	Spironolacton	20B24-B04	1
Fagron	Spironolacton	20B24-B04-200519	1
Fagron	Spironolacton	20B24-B04-200520	3
Fagron	Spironolacton	2415E-03249	1
Fagron	Spironolacton	2517Q03249	1
Fagron	Spironolacton	2918E-03249	1
Fagron	Spironolacton	80616-7	1
Fagron	Spironolacton	B01-2022607	1
Fagron	Spironolacton	eln170404	1
Fagron	Spironolacton	SA1063	1
Fiebig	Spironolacton	19h23-b06-194567	1
Fiebig	Spironolacton	B06-1945607	1
Gehe	Spironolacton	12049105	1
Gehe	Spironolacton	13D12-N08	1
GEHE	Spironolacton	16077325	1
gehe	Spironolacton	17E22-B11-335455	1
Gehe	Spironolacton	17H16-B05-341740	1
Gehe	Spironolacton	18208003	1
Gehe	Spironolacton	19015803	1
Gehe	Spironolacton	191163008	1
Jenne	Spironolacton	14378715	1
Noweda/ Caesar&Lorenz G…	Spironolacton	18208008	1
Noweda	Spironolacton	1101013-0	1
Noweda	Spironolacton	14378710	1
Noweda	Spironolacton	1504016-01	1
Noweda	Spironolacton	1602006-01	1
Noweda	Spironolacton	1612002-01	1
Noweda	Spironolacton	19H23-B06-194245	1
Phoenix	Spironolacton	1612002-01	2
Phoenix	Spironolacton	18208008	1
Phoenix	Spironolacton	18A24-B03-354314	1
Phoenix	Spironolacton	19C29-B06-191465	1
Phoenix	Spironolacton	19H23-B06-1942405	2
Phönix	Spironolacton	1101013-03	1
Phönix	Spironolacton	17H16-B05-344771	1
Phönix	Spironolacton	1809020-01	2
Phönix	Spironolacton	18208003	1
Phönix	Spironolacton	18208004	1
Phönix	Spironolacton	191163002	3
Phönix	Spironolacton	20003886005	1
Sanacorp/Phoenix	Spironolacton	13124315	2
Sanacorp	Spironolacton	11042612	1
Sanacorp	Spironolacton	12049103	2
Sanacorp	Spironolacton	12049130	1
Sanacorp	Spironolacton	1212034-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Spironolacton	13124304	1
Sanacorp	Spironolacton	13124315	1
Sanacorp	Spironolacton	16077325	2
Sanacorp	Spironolacton	18004913	1
Sanacorp	Spironolacton	18208004	1
Sanacorp	Spironolacton	9330610	1
WE Phönix 25.11..2016 ...	Spironolacton	16077303	1
Zhejiang Langhua /Phönix	Spironolacton	18004917	2
Zhejiang Langhua /Phönix	Spironolacton	18208003	1
Zhejiang Langhua Pharma...	Spironolacton	Q3312	1
Zhejiang/Phoenix	Spironolacton	OT00E1902002	1

- 181 852 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 425 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Spironolacton* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	470	0	133 231
Typ B	0	410	0	146 264
Typ C	0	870	6	181 852

Die Substanz/Substanzgruppe *Spironolacton* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7234 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,3151 % (> 98,9726 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21032	21032	0,00	122,14
21076	21032	4,27	118,35
22369	22369	0,00	127,06
22385	22369	6,81	117,00
22386	22444	5,32	116,86
22444	22444	0,00	117,53
22942	22369	3,77	120,97
24548	24548	0,00	117,38
25213	25213	0,00	113,11
25311	25311	0,00	123,43

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Stärke**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20790-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stärke; Amylum Maydis; Amylum oryzae; Amylum Solani; Amylum tritici; Kartoffelstärke; Maisstärke; Maydis amylum; Oryzae amylum; Reisstärke; Solani amylum; SyrSpend® SF Alka; SyrSpend® SF pH4; Tritici amylum; Weizenstärke

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis zur Identifizierung von SyrSpend® SF Alka: Bitte Probe vor der Messung schütteln, um eine gleichmäßige Partikelverteilung zu gewährleisten.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Stärke	27	17	334

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	31,44	20,86
Natriumcromoglicat	49,44	–
⋮	⋮	⋮
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	15,01
Natriumhyaluronat	>50	16,56
Colistinsulfat	>50	28,83
Polymyxin-B-sulfat	>50	32,77
Calciumglycerophosphat	>50	33,20
Cyanocobalamin	>50	36,21
Amphotericin B	>50	45,26
Bacitracin	>50	48,43
Riboflavin	>50	56,73
Selenhefe	>50	68,79
Tosylchloramid-Natrium	>50	71,14
Oxalsäure	>50	74,22
Fructose	>50	75,44
Calciumpantothenat	>50	82,45
Gelatine, weiß	>50	91,26
Nystatin	>50	102,77
Scopolaminhydrobromid	>50	107,42
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	115,87
Triamcinolon, mikronisiert	>50	135,67
Estradiol-Hemihydrat	>50	136,52
Methylcobalamin	>50	163,23
Estriol	>50	172,02

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stärke* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kartoffelstärke	12360213	20996	40	1403494
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	21965	60	20140207
Caelo	Kartoffelstärke	161237	22449	60	20160621*
Klenk	Kartoffelstärke	0094A170123	23923	40	20170309
Klenk	Kartoffelstärke	0094A180919-01	25382	40	20200804
Caelo	Maisstärke	13154914	21827	60	20130529
Caelo	Maisstärke	161385	22450	60	20160621*
Caelo	Maisstärke	182748	24361	40	20181031*
Klenk	Maisstärke	0064A200427-01	25383	40	20200515
Caelo	Reisstärke	12068525	20790	40	20120327
Caelo	Reisstärke	16144501	22585	40	20160504
Euro OTC	Reisstärke	1912005	25080	40	20200109*
Euro OTC	Reisstärke	2101008	25534	40	20210129*
Euro OTC	Reisstärke	2107016	25767	50	20210816*
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	23219	40	20160308
Fagron	Reisstärke	16B25-B01-327231	23220	40	AR-17-FG-015298-02
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	23448	40	20170505
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	23449	40	20170505
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B02-335945	23750	20	1804106
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18B21-B08-347192	24112	40	1809264
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11-350851	24290	40	20180502
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B25-F06-369913	25363	40	20200424
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-311720	22496	40	1608352
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-311720	22497	40	20150223
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-305667	22719	40	1701055
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19L05-F10-368874	25369	40	20200320
Caelo	Weizenstärke	14023203	21447	60	AR-16-FG-011433-01
Caelo	Weizenstärke	15124707	22246	60	20150527
Klenk	Weizenstärke	0104A141114	21973	60	20141210
Klenk	Weizenstärke	0104A160512	23510	40	20160628

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 1330 Spektren von 30 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 27 verschiedenen Chargen.

- 132 371 Spektren aus insgesamt 2442 Chargen von 452 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 860 Spektren von 23 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Kartoffelstärke	15062921	23189	40
Caelo	Kartoffelstärke	173003	23811	40
Caelo	Kartoffelstärke	20001764	25660	40
Caelo	Kartoffelstärke	21004156	26015	30
Caelo	Maisstärke	16138505	23217	40
Caelo	Maisstärke	172873	23813	40
Caelo	Maisstärke	170474	24037	40
Caelo	Reisstärke	162180	22642	40
Caelo	Reisstärke	190169	24551	40
Caelo	Reisstärke	190168	24553	40
Caelo	Reisstärke	20001724	25661	40
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	22494	40
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15H13-B03-314611	23450	40
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03-330757	23749	40
Caelo	Weizenstärke	15421507	23509	40
Caelo	Weizenstärke	181200	24014	40
Caelo	Weizenstärke	192516	24885	40
Caelo	Kartoffelstärke	21004156	26015SI	10
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	22495	40
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	22718	40
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B02-335945	23750†	20
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15H11-B04-311722	23768	40
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15H13-B03-314611	23451	40

- 145 814 Spektren aus insgesamt 2903 Chargen von 774 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 1058 Spektren von 337 *Apo-Ident*-Kunden aus 344 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stärke*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 319 Chargen, 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	Maisstärke	64A170123	1
Alliance Healthcare	SyrSpend® SF Alka	20G03-F12-374282	1
Anzag 05.03.13 ek: 9,65EUR	Weizenstärke	104A120621	2
Bombastus	Kartoffelstärke	12214303	2
Bombastus	Maisstärke	15310902	1
Bombastus	SyrSpend® SF pH4	18I16-B01-357703	1
Caelo	Reisstärke	10061134	2
Caelo	Maisstärke	10061146	1
Caelo	Reisstärke	10177507	1
Caelo	Reisstärke	10177515	1
Caelo	Reisstärke	104A120621	1
Caelo	Reisstärke	104A141114	3
Caelo	Weizenstärke	104A171122	1
Caelo	Reisstärke	11132406	1
Caelo	Weizenstärke	1114611	1
Caelo	Maisstärke	11179307	2
Caelo	Reisstärke	11186026	1
Caelo	Kartoffelstärke	11301012	2
Caelo	Weizenstärke	11350907	1
Caelo	Weizenstärke	11350911	2
Caelo	Reisstärke	12166007	3
Caelo	Reisstärke	12214303	1
Caelo	Maisstärke	12238705	1
Caelo	Reisstärke	12238714	1
Caelo	Maisstärke	12238715	2
Caelo	Reisstärke	12238719	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	12B23-B07-305668	1
Caelo	Reisstärke	13005905	2
Caelo	Reisstärke	13005908	1
Caelo	Reisstärke	13154904	3
Caelo	Reisstärke	13154914	2
Caelo	Reisstärke	13305103	3
Caelo	Reisstärke	13305108	1
Caelo	Reisstärke	14011612	3
Caelo	Reisstärke	14011621	1
Caelo	Reisstärke	14011630	2
Caelo	Reisstärke	14023203	3
Caelo	Reisstärke	14025710	1
Caelo	Reisstärke	14025733	1
Caelo	Reisstärke	14025734	1
Caelo	Kartoffelstärke	14033815	1
Caelo	Maisstärke	14111701	1
Caelo	Reisstärke	14301214	3
Caelo	Kartoffelstärke	15062912	2
Caelo	Kartoffelstärke	15062915	1
Caelo	Reisstärke	15118607	1
Caelo	Reisstärke	15119011	6
Caelo	Weizenstärke	15124707	1
Caelo	Weizenstärke	15124710	1
Caelo	Weizenstärke	1512477	1
Caelo	Maisstärke	15210908	2
Caelo	Maisstärke	15310902	4
Caelo	Maisstärke	15310903	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Maisstärke	15310904	1
Caelo	Maisstärke	15310908	2
Caelo	Maisstärke	15310909	2
Caelo	Maisstärke	15310914	6
Caelo	Weizenstärke	15421507	2
Caelo	Reisstärke	16101401	1
Caelo	Maisstärke	16138505	5
Caelo	Maisstärke	16138507	4
Caelo	Reisstärke	16144506	1
Caelo	Weizenstärke	16162905	3
Caelo	Reisstärke	16218002	1
Caelo	Reisstärke	16218009	1
Caelo	Reisstärke	16218013	1
Caelo	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03-330757	1
Caelo	Kartoffelstärke	17037404	1
Caelo	Maisstärke	17047404	11
Caelo	Reisstärke	17173501	2
Caelo	Weizenstärke	17183201	1
Caelo	Maisstärke	17287302	7
Caelo	Maisstärke	17287305	2
Caelo	Maisstärke	17287306	1
Caelo	Kartoffelstärke	17327201	3
Caelo	Reisstärke	17327502	1
Caelo	Reisstärke	17327503	2
Caelo	Reisstärke	17327506	2
Caelo	Maisstärke	17327601	2
Caelo	Weizenstärke	18120004	2
Caelo	Weizenstärke	18120012	2
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18125-B15-357803	1
Caelo	Kartoffelstärke	182059005	1
Caelo	Kartoffelstärke	18205905	3
Caelo	Maisstärke	18274802	8
Caelo	Maisstärke	18274804	10
Caelo	Maisstärke	18274808	2
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18871B06	1
Caelo	SyrSpend® SF pH4	18A22_B05_346147	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18B21-B08	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11-350851	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18H01-B12-353473	1
Caelo	SyrSpend® SF pH4	18H30-B02	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	18J25-B15-357803	2
Caelo	Reisstärke	190168001	1
Caelo	Reisstärke	190168003	5
Caelo	Reisstärke	190168004	1
Caelo	Reisstärke	19016801	1
Caelo	Reisstärke	19016803	8
Caelo	Reisstärke	19016805	1
Caelo	Maisstärke	1918702	1
Caelo	Maisstärke	191878005	3
Caelo	Maisstärke	19187802	6
Caelo	Maisstärke	19187803	1
Caelo	Weizenstärke	192516001	1
Caelo	Weizenstärke	192516005	3
Caelo	Maisstärke	20000573002	4
Caelo	Maisstärke	20004426002	1
Caelo	Maisstärke	20004426005	3
Caelo	Maisstärke	2000442602	1
Caelo	Reisstärke	20004428002	1
Caelo	Reisstärke	20004428003	1
Caelo	Reisstärke	200613K3	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	SyrSpend® SF pH4	20A09-F03-369540	1
Caelo	Weizenstärke	21002057001	1
Caelo	Reisstärke	2212M-01115	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	353473	1
Caelo	Reisstärke	64A130304	6
Caelo	Maisstärke	64A170123	1
Caelo	Maisstärke	64A200427-01	1
Caelo	SyrSpend® SF Alka	720026-000	1
Caelo	Reisstärke	9352108	1
Caelo	Kartoffelstärke	94A18091901	1
Caesar & Loretz GmbH/Al…	Weizenstärke	192516001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Maisstärke	18274808	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Maisstärke	19187802	1
Caesar & Loretz GmbH	Weizenstärke	16162908	2
Caesar & Loretz GmbH	Reisstärke	17327510	1
Caesar & Loretz GmbH	Weizenstärke	18120012	1
Caesar & Loretz GmbH	Maisstärke	18274802	1
Caesar & Loretz GmbH	Reisstärke	190168004	4
Caesar & Loretz GmbH	Maisstärke	20000573002	1
Caesar & Loretz GmbH	Weizenstärke	21000570005	1
Caesar & Loretz GmbH	Weizenstärke	21002057001	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Maisstärke	19187802	1
Cealo/Sanacorp	Maisstärke	17287302	1
Cealo/Sanacorp	Maisstärke	20000573002	1
Cealo	Reisstärke	13305103	1
Cealo	Weizenstärke	15421507	1
Euro OTC	Weizenstärke	104A171122	1
Euro OTC	SyrSpend® SF pH4	18A22-B05-347899	1
Euro OTC	Maisstärke	64A170123	1
Fagon/Novatis	SyrSpend® SF pH4	20F08-f03	1
Fagron	Reisstärke	12L19-N06	1
Fagron	Maisstärke	14011627	1
Fagron	Reisstärke	14F18-B04-301616	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	14I22-B40-311723	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	14J22-B40-311723	2
Fagron	Maisstärke	15310902	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	15A26-B04-305667	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	15K03-B01-525173	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16/10-B03	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16710-B03	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	16B03-B07-525234	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10_B03_330757	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10B03	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03	3
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16j10-b03-330757	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10B03330757	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03-330757	8
Fagron	Maisstärke	17287302	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-804-332593	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	7
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D11-bo4-332593	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17D29-B11	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14802-335945	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14B02-335945	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B02-335945	5
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B05	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	17F14-B05-525556	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18/16-B01-357703	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18/25-B15-357803	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18125-B15-357803	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	181C13-B11-350851	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18821-b08-347192	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18821-B08-347192	5
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18A22_B04_346147	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18A22-B05	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18A22-B05-346147	6
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18A22-B05-347899	5
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18A26-B05	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18a26b05346410	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18A26-B05-346410	4
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18A26-Bo5-346410	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18B21-B08	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18B21-B08-347192	3
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18C13_B11_350851	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11	5
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11-350851	8
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18C-B11-350851	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18H01-812353473	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18H01-b12	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18H01-B12	6
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18h01b12353473	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18H01-B12353473	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18H01-B12-353473	24
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18H13-B12-353473	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18H30_B02_355226	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18H30-355226	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18H30-B02	8
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18H30B02355226	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18H30-B02-355226	9
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18I25-B15-357803	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18J16_B01_357703	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18J16-B01	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18J16B01357703	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	18J16-B01-357703	10
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18J21B113659901	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18j25-B15	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18J25B15	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18J25-B15	6
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18j25b15357803	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18J25-B15-357803	21
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18L21-B11	10
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18l21-b11-359901	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18L21B11359901	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18L21-B11-359901	16
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18L21-B113659901	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	18L25-B15-357803	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19/10-F09-367004	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19029-B07-362182	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19A14-B07	3
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19A14-B07_362431	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19A14-B07-362431	3
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19D29-807	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19D29807362182	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19D29B07	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19D29-B07	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19d29b07362182	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19D29-B07-362182	18
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19D29-B11-363786	5
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19D29-Bo7-362182	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F06-B002	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F06-B02	7
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F06-B02_363789	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F06-b02-363789	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F06-B02-363789	28
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F12	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F12-804-364057	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F12-B04	6
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19-F12-B04	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F12-B04-364057	13
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F12-B07-526149	4
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19F12-BO4-364057	3
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19J10-F08	7
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19J10-F08-3669903	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19J10-F08-366992	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19J10-f08366993	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19J10-F08-366993	7
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19j10F09	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19J10-F09	3
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19j10-f09-364007	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19J10-F09-367004	5
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19K07-F04	4
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19K07F04367548	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19K07-F04-367548	4
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19k07fo4	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19K07-FO4-367548	6
Fagron	SyrSpend® SF Alka	19Ko7-F04-367548	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19L05-F10	5
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19L05-f10-368874	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19L05-F10-368874	6
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19L05-F1O-368874	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	19LO5-F10-368874	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20818F03	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20818-F03-369574	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20825f0625F06	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20825-F07	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20825-F07369914	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20825-O6-3669913	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20A09-F03	7
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20A09-F03-369540	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20A09-F03-3695400	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B18-F03	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B18-F03-369574	6
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B25-F06	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B25-F06_369913	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B25-F06-369913	15
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B25-F07	8
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B25-F07-369914	5
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B25-FO7-369914	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20B818-F03-369574	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20C24-F02	5
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20C24-F02-372398	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20C24-F09	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20D15-F08	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20D15-F08-371028	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20F08-F03	3
Fagron	SyrSpend® SF pH4	20F08-F03-372517	5
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20G03-F11	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20G03-F11-374279	4
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20G03-F12	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20G03-F12-374282	3
Fagron	SyrSpend® SF Alka	20Go3-f12-374282	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21826-F08-379141	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21A21-F01	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21A21-F01-376829	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21A21-FO1	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21B26-F06	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21B26-F07-378133	3
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21B26-F08	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21B26-F08-379141	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21B26-F07378133	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21F08-F03	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21F08-F03-378828	3
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21F08-F04-378832	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21F24F01379228	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21F24-F01-379228	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21F24-F04-379672	3
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21F24-FO1	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21H16-F06	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21H16-F06-379894	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21I01-F02-380031	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21L07-F04-381033	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	21L07-F05-381032	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	720026-0000	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	7-378133	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	B02-3637809	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	B07-5261409	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	F01-376829	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	F02-3723908	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	F03-3725107	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	F03-3788208	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	F06-3699103	2
Fagron	SyrSpend® SF Alka	F06-369913	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	F07-3699104	2
Fagron	SyrSpend® SF pH4	F08-3669902	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	F08-3669903	1
Fagron	SyrSpend® SF pH4	F09-3670004	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	F1137427009	1
Fagron	SyrSpend® SF Alka	F12-3748002	1
Fargon/AHD	SyrSpend® SF Alka	18C13-B11	1
Fiebig 16.01.13 ek: 4,18EUR	Weizenstärke	11350911	1
Fiebig	Weizenstärke	104A201028-01	1
Fiebig	Maisstärke	64A170123	1
Fischar/Gehe	SyrSpend® SF Alka	18L21-B11-359901	1
Fragon/ Noweda	SyrSpend® SF Alka	19F12-B04-364057	2
Fragron / Gehe	SyrSpend® SF Alka	20G03-F11-374279	1
Fresenius	Weizenstärke	13305103	1
Gehe	Maisstärke	16138505	1
Gehe	Maisstärke	17287302	1
Gehe	Maisstärke	17287305	1
Gehe	Maisstärke	18274802	2
Gehe	SyrSpend® SF Alka	18A26-B05-346410	1
Gehe	SyrSpend® SF Alka	18H01-B12-353473	10
Gehe	SyrSpend® SF pH4	18J16-B01-357703	3
Gehe	SyrSpend® SF Alka	18L21-B11	1
Gehe	Maisstärke	19187802	1
Gehe	SyrSpend® SF pH4	19A14-B07-362431	1
Gehe	Maisstärke	64A130304	1
Gutenberg-Apotheke	Reisstärke	12360216	1
Kehr	Weizenstärke	104A160512	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Weizenstärke	101A201028-01	1
Klenk	Weizenstärke	104A101116	1
Klenk	Reisstärke	104A120621	5
Klenk	Reisstärke	104A130304	8
Klenk	Weizenstärke	104a141114	1
Klenk	Reisstärke	104A141114	9
Klenk	Weizenstärke	104a160512	1
Klenk	Weizenstärke	104A160512	8
Klenk	Weizenstärke	104a171122	1
Klenk	Weizenstärke	104A171122	9
Klenk	Weizenstärke	104A19100101	1
Klenk	Weizenstärke	104A191001-01	2
Klenk	Weizenstärke	10720-01	1
Klenk	Maisstärke	10816-01	1
Klenk	Weizenstärke	10A160512	1
Klenk	Weizenstärke	191001-001	1
Klenk	Maisstärke	200427-001	2
Klenk	Maisstärke	4263535	1
Klenk	Maisstärke	427-01	1
Klenk	Reisstärke	64A080218	5
Klenk	Reisstärke	64a130304	1
Klenk	Reisstärke	64A130304	18
Klenk	Maisstärke	64A170123	29
Klenk	Maisstärke	64A181203	14
Klenk	Maisstärke	64A20042701	2
Klenk	Maisstärke	64A200427-01	11
Klenk	Maisstärke	64-A-200427-01	1
Klenk	Maisstärke	64A21081601	1
Klenk	Maisstärke	64A210816-01	1
Klenk	Maisstärke	6A181203	1
Klenk	Reisstärke	84A130304	1
Klenk	Reisstärke	84A141114	4
Klenk	Reisstärke	84A180522	2
Klenk	Reisstärke	94A100122	1
Klenk	Kartoffelstärke	94A110512	1
Klenk	Reisstärke	94A130304	5
Klenk	Kartoffelstärke	94a170123	1
Klenk	Kartoffelstärke	94A170123	4
Klosterring	Weizenstärke	15421507	1
Koisser	Reisstärke	WE07032013	1
Nachprüfung	Weizenstärke	3082019-1	1
Nachprüfung	Reisstärke	3709E01116	1
Nachprüfung	Maisstärke	AP200525-12	1
Noweda/Hedinger	SyrSpend® SF pH4	18J16-B01-357703	1
Noweda	Reisstärke	14011621	1
Noweda	Reisstärke	14023203	1
Noweda	SyrSpend® SF Alka	18L21-B11-359901	1
Noweda	SyrSpend® SF Alka	20B25-F07	1
Phoenix	SyrSpend® SF pH4	18H30-B02-355226	1
Phoenix	SyrSpend® SF pH4	18J25-B15-357803	1
Phoenix	SyrSpend® SF Alka	18L21-B11-359901	6
Phoenix	SyrSpend® SF Alka	19D29-B07-362182	4
Phoenix	SyrSpend® SF Alka	19D29-B11-363786	3
Phoenix	SyrSpend® SF Alka	F03-3788208	1
Phönix/Fagon	SyrSpend® SF Alka	17D11-B04-332593	1
PHÖNIX	Weizenstärke	16162905	1
Phönix	SyrSpend® SF pH4	16J10-B03-330757	3
Phönix	SyrSpend® SF Alka	18B13-B11-350851	1
Phönix	SyrSpend® SF pH4	18H30-B02-355226	8
Phönix	SyrSpend® SF Alka	19F12-B04-364057	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phönix	Reisstärke	84a141114	1
Phönix	Reisstärke	84A141114	2
Sanacorp	Maisstärke	18274808	1
Sanacorp	SyrSpend® SF Alka	21F08-F03-378828210166	1
Sanacorp	Maisstärke	64A181203	1
Sanacorp	Reisstärke	84A141114	1
sanacorp	Reisstärke	94A130304	1
VDL;03.03.15;3,04EUR	Reisstärke	14011627	1
VDL;3,03EUR;11.06.15	Reisstärke	14011630	1

- 181 670 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 278 Chargen von 707 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stärke* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	1330	0	132 371
Typ B	0	860	0	145 763
Typ C	0	1035	23	181 657

Die Substanz/Substanzgruppe *Stärke* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,5489 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,3023 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,8261 % (> 97,5425 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20790	22450	8,35	56,42
20996	20996	0,00	70,46
21447	21447	0,00	51,64
21827	22450	5,97	58,80
21965	22449	6,79	74,09
21973	22450	7,81	58,14
22246	22450	11,15	55,35
22449	22449	0,00	69,60
22450	22450	0,00	60,55
22496	22496	0,00	39,12
22497	22496	2,13	39,44
22585	22450	8,44	59,10
22719	22719	0,00	31,44
23219	23220	7,08	57,27
23220	23220	0,00	58,17
23448	24112	16,46	51,58
23449	24112	15,97	51,89
23510	21447	12,52	58,80
23750	23750	0,00	54,03
23923	22449	7,14	71,83
24112	24112	0,00	61,26
24290	24112	7,15	59,54
24361	24361	0,00	62,43
25080	25080	0,00	59,94
25363	24112	17,21	47,00
25369	22496	9,81	37,72
25382	22449	9,76	69,03
25383	22450	9,39	59,50
25534	25534	0,00	63,15
25767	25767	0,00	65,02

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Stearinsäure 50**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20869-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Stearinsäure 50; Acidum stearicum; Acidum stearinicum; Stearinsäure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Stearinsäure 50	6	3	27

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Hartfett, pastilliert	108,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Stearinsäure 50	12241910	20869	40	AR-15-FG-007284-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21793	60	20150126
Caelo	Stearinsäure 50	14359310	21928	60	AR-16-FG-004044-01
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	22274	60	20150126
Caelo	Stearinsäure 50	170810	23294	40	20170426*
Caelo	Stearinsäure 50	170810	23667	40	20170426*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Stearinsäure 50	192910	25066	40	20191128*
Caelo	Stearinsäure 50	22000750	26125	30	20220429*
Caelo	Stearinsäure 50	22000750	26125SI	20	20220429*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 311 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.

- 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	Stearinsäure 50	163469	23032	40
Caelo	Stearinsäure 50	180809	24036	40
Caelo	Stearinsäure 50	20003933010	25731	50

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 62 Spektren von 33 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50*.
- 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	Stearinsäure 50	11103706	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308505	1
Caelo	Stearinsäure 50	11308514	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241911	2
Caelo	Stearinsäure 50	12241914	1
Caelo	Stearinsäure 50	12241915	2
Caelo	Stearinsäure 50	12241930	3
Caelo	Stearinsäure 50	14359314	4
Caelo	Stearinsäure 50	1609611	1
Caelo	Stearinsäure 50	16096301	2
Caelo	Stearinsäure 50	16096311	1
Caelo	Stearinsäure 50	1617081006	1
Caelo	Stearinsäure 50	17081003	1
Caelo	Stearinsäure 50	17081006	4
Caelo	Stearinsäure 50	1808013	1
Caelo	Stearinsäure 50	18080901	4
Caelo	Stearinsäure 50	18080913	4
Caelo	Stearinsäure 50	18238002	1
Caelo	Stearinsäure 50	18238004	5
Caelo	Stearinsäure 50	18238006	2
Caelo	Stearinsäure 50	18238010	3
Caelo	Stearinsäure 50	192910005	2
Caelo	Stearinsäure 50	192910010	1
Caelo	Stearinsäure 50	192910012	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Stearinsäure 50	18238006	1
Caesar & Loretz GmbH	Stearinsäure 50	18238010	1
Caesar & Loretz GmbH	Stearinsäure 50	192910005	1
Caesar & Loretz GmbH	Stearinsäure 50	20003933001	1
Caesar & Loretz GmbH	Stearinsäure 50	20003933010	1
Caesar & Loretz	Stearinsäure 50	14359310	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Stearinsäure 50	11308505	1
Caleo	Stearinsäure 50	16096301	1
GEHE	Stearinsäure 50	18238006	1
Jenne	Stearinsäure 50	18080901	1
Kehr	Stearinsäure 50	16346902	1
Phoenix	Stearinsäure 50	12241915	1
Phönix	Stearinsäure 50	1224915	1

- 182 666 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 592 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Stearinsäure 50* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	390	0	133 311
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	61	1	182 666

Die Substanz/Substanzgruppe *Stearinsäure 50* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,3871 % (> 93,5484 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20869	20869	0,00	124,67
21793	21928	7,11	122,36
21928	21928	0,00	127,09
22274	25066	6,92	120,24
23294	23294	0,00	120,62
23667	23667	0,00	119,53
25066	25066	0,00	120,47
26125	26125	0,00	128,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sulfacetamid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20695-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sulfacetamid; Sulfacetamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sulfacetamid	6	3	33

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Sulfadiazin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sulfamerazin	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	169,62	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Sulfacetamid	11085910	20695	40	1402651
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23251	40	20160126
Caelo	Sulfacetamid	15445901	23456	40	20160126
Caelo	Sulfacetamid	20002794001	25515	40	20201022
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	21633	60	20140117

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018	21902	60	20150929*
Euro OTC	Sulfacetamid	2101027	25546	40	20210127*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006	23157	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1808035	24193	40
Euro OTC	Sulfacetamid	1907026	24804	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 132 Spektren von 64 *Apo-Ident*-Kunden aus 37 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHC 12.08.13 EK9,31	Sulfacetamid	11085912	1
Apo-ident/Alliance	Sulfacetamid	1702006-02	1
Caelo	Sulfacetamid	10145802	1
Caelo	Sulfacetamid	10145811	1
Caelo	Sulfacetamid	11085909	1
Caelo	Sulfacetamid	11085911	3
Caelo	Sulfacetamid	11085912	4
Caelo	Sulfacetamid	11085913	2
Caelo	Sulfacetamid	11085914	2
Caelo	Sulfacetamid	11095912	1
Caelo	Sulfacetamid	1509018-02	2
Caelo	Sulfacetamid	15445901	2
Caelo	Sulfacetamid	15445902	2
Caelo	Sulfacetamid	15445904	1
Caelo	Sulfacetamid	15445905	2
Caelo	Sulfacetamid	1702006-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Sulfacetamid	15445902	2
Caesar & Loretz GmbH	Sulfacetamid	20002794001	2
Caesar & Loretz GmbH	Sulfacetamid	20002794002	1
Caesar & Loretz	Sulfacetamid	15445902	1
EuRho/Noweda	Sulfacetamid	1702006-04	1
EuRho/Phönix	Sulfacetamid	1702006-02	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-01	3
Euro OTC	Sulfacetamid	1112032-02	4
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-01	4
Euro OTC	Sulfacetamid	1312012-02	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-01	5
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-02	5
Euro OTC	Sulfacetamid	1509018-03	3
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-01	3
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-02	3
Euro OTC	Sulfacetamid	170200604	1
Euro OTC	Sulfacetamid	1702006-04	3
Euro OTC	Sulfacetamid	1808035-01	2
Euro OTC	Sulfacetamid	1907026	1
Euro OTC	Sulfacetamid	190702601	3
Euro OTC	Sulfacetamid	1907026-01	20
Euro OTC	Sulfacetamid	2101027-01	9
Euro OTC	Sulfacetamid	5119E01073	1
Euro OTC	Sulfacetamid	AP210205-03	1
EuroRho 24.05.2013 Alli...	Sulfacetamid	1112032-02	2
Gehe	Sulfacetamid	11085904	1
Gehe	Sulfacetamid	1112032-01	4
Gehe	Sulfacetamid	1312012-01	2
Gehe	Sulfacetamid	1312012-02	1
Gehe	Sulfacetamid	1505025-01	1
Industrias GmbH / Ph	Sulfacetamid	64518	1
Katwijk Chemie	Sulfacetamid	1702006-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Sulfacetamid	15445904	1
Noweda	Sulfacetamid	1702006-02	1
Phoenix 17.02.2015	Sulfacetamid	1312012-02	2
Phoenix	Sulfacetamid	15445904	1
Phönix 23.06.2014	Sulfacetamid	1312012-01	1
Phönix Gotha	Sulfacetamid	11085911	1
Phönix Gotha	Sulfacetamid	1312012-02	1
Phönix	Sulfacetamid	11085910	1
Phönix	Sulfacetamid	1509018-02	1
Spangropharm	Sulfacetamid	11085915	1

- 182 596 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 584 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfacetamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	129	3	182 596

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfacetamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,7273 % (> 95,4545 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20695	20695	0,00	352,87
21633	21902	9,80	357,70
21902	21902	0,00	360,44
23251	21902	9,65	350,20
23456	21902	7,72	353,67
25515	21902	12,34	352,58
25546	25546	0,00	354,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sulfadiazin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20753-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sulfadiazin; Sulfadiazinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sulfadiazin	6	3	19

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Sulfacetamid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Sulfamerazin	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	234,20	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Sulfadiazin	12164101	20753	40	1402053
Caelo	Sulfadiazin	13150011	21744	60	20130708
Caelo	Sulfadiazin	170566	23319	40	20170330*
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23374	40	20170330
Caelo	Sulfadiazin	17056602	23447	40	20170330

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfadiazin	191850	24735	40	20190730*
Caelo	Sulfadiazin	20000240002	25513	40	20200430

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*.

- 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	Sulfadiazin	172222	23630	30
Caelo	Sulfadiazin	190683	24523	40
Fagron	Sulfadiazin	21G10-B22-216650	26061	40
Fagron	Sulfadiazin	21G10-B22-216650	26061SI	10

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 42 Spektren von 19 *Apo-Ident*-Kunden aus 20 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 19 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sulfadiazin	11194204	1
Caelo	Sulfadiazin	13150004	1
Caelo	Sulfadiazin	17358901	1
Caelo	Sulfadiazin	17358905	2
Caelo	Sulfadiazin	17358906	1
Caelo	Sulfadiazin	17358910	4
Caelo	Sulfadiazin	17358913	1
Caelo	Sulfadiazin	17358917	1
Caelo	Sulfadiazin	19068302	3
Caelo	Sulfadiazin	191850001	2
Caelo	Sulfadiazin	191850002	2
Caelo	Sulfadiazin	20000240002	3
Caelo	Sulfadiazin	20000240003	6
Caelo	Sulfadiazin	2000024002	2
Caelo	Sulfadiazin	200024003	1
Caelo	Sulfadiazin	20003569003	4
Caelo	Sulfadiazin	240002	1
Caesar & Loretz GmbH	Sulfadiazin	19068301	1
Caesar & Loretz GmbH	Sulfadiazin	19068302	1
Caesar & Loretz GmbH	Sulfadiazin	20000240005	2
Caesar & Loretz GmbH	Sulfadiazin	20000240006	1
Caesar & Loretz GmbH	Sulfadiazin	20003569003	1

- 182 686 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 601 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfadiazin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	42	0	182 686

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfadiazin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 85,7143 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20753	20753	0,00	430,98
21744	23319	6,95	435,64
23319	23319	0,00	435,64
23374	23319	6,08	434,41
23447	23319	4,75	435,29
24735	24735	0,00	436,28
25513	20753	8,50	435,13

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sulfogaiacol-Hydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20327-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Sulfogaiacol-Hydrat; Kalii sulfuajacolicum; Sulfoguaiacolum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sulfogaiacol-Hydrat	5	2	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	72,93	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sulfogaiacol-Hyd…	13405805	21696	45	20140108
Caelo	Sulfogaiacol-Hyd…	190303	24495	40	20190222*
Caelo	Sulfogaiacol-Hyd…	20001657	25191	40	20200619*
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hyd…	1156/04152115	21843	60	20150410
Gatt-Koller	Sulfogaiacol-Hyd…	4543/01170317	23113	40	AR-17-FG-012520-01

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 225 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 476 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	170919	23300	40
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	190921	24732	40
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	170919	23306	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sulfogaiacol-Hydrat	15343912	12

- 182 716 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 620 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sulfogaiacol-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	225	0	133 476
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	12	0	182 716

Die Substanz/Substanzgruppe *Sulfogaiacol-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21696	23113	21,32	204,27
21843	23113	25,28	199,74
23113	23113	0,00	214,36
24495	24495	0,00	208,27
25191	25191	0,00	222,38

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tacrolimus-Monohydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`10005936-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tacrolimus-Monohydrat; Tacrolimusum monohydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tacrolimus-Monohydrat	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	122,71	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tacrolimus-Monoh…	2201007	25941	40	20220301*
Fagron	Tacrolimus-Monoh…	21I24-B12-215778	26147	40	20211223
Fagron	Tacrolimus-Monoh…	21I24-B12-215778	26147SI	20	20211223

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 601 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 50 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tacrolimus-Monohydrat	1904015	24605	40
Euro OTC	Tacrolimus-Monohydrat	2201007	25941SI†	10

- 146 624 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Tacrolimus-Monohydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tacrolimus-Monohydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	100	0	133 601
Typ B	0	50	0	146 624
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Tacrolimus-Monohydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 88,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25941	25941	0,00	145,72
26147	25941	20,58	148,64

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tannin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20018-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tannin; Acidum tannicum; Tanninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tannin	5	3	137

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tannin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Arginin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 09

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	53,55	–
⋮	⋮	⋮
Dequaliniumchlorid	>50	37,96
Oxytetracyclinhydrochlorid	>50	55,26
Eosin gelblich	>50	88,63
Levothyroxin-Natrium	>50	94,58
Dithranol	>50	461,63
Acetylsalicylsäure	>50	483,70
Natriumsalicylat, gepulvert	>50	675,24
Benzoesäure	>50	746,00

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tannin* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tannin	12336016	21608	60	20121127
Caelo	Tannin	172092	23631	40	20170829*
Caelo	Tannin	20002512002	25516	40	20200904
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	21653	60	1711482
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	23211	40	AR-17-FG-015963-01
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	23501	40	20160425

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.

- 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	Tannin	16074504	23205	40
Fagron	Tannin	20F16-B04-203751	25751	50
Fagron	Tannin	21C15-B08-210552	25902	40
Fagron	Tannin	21C15-B08-210552	25902SI	40

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 501 Spektren von 306 *Apo-Ident*-Kunden aus 143 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tannin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 136 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
A.H.D.	Tannin	13E27-N08	1
ALH	Tannin	14031919	1
ALH	Tannin	15091515	1
Alliance Healthcare	Tannin	12336001	1
Caelo	Tannin		1
Caelo	Tannin	10019007	1
Caelo	Tannin	10315107	2
Caelo	Tannin	10315110	2
Caelo	Tannin	1091503	1
Caelo	Tannin	11302307	5
Caelo	Tannin	12171101	4
Caelo	Tannin	12171103	2
Caelo	Tannin	12171106	7
Caelo	Tannin	1217112263904	1
Caelo	Tannin	12336001	11
Caelo	Tannin	12336005	2
Caelo	Tannin	12336007	2
Caelo	Tannin	12336009	10
Caelo	Tannin	12336011	1
Caelo	Tannin	12336013	5
Caelo	Tannin	12336014	5
Caelo	Tannin	12336016	7
Caelo	Tannin	1236001	1
Caelo	Tannin	12A27-N01	1
Caelo	Tannin	13031401	1
Caelo	Tannin	14031901	2
Caelo	Tannin	14031903	5
Caelo	Tannin	14031905	3
Caelo	Tannin	14031912	4
Caelo	Tannin	14031913	2
Caelo	Tannin	14031915	2
Caelo	Tannin	14031918	3
Caelo	Tannin	14031919	6
Caelo	Tannin	14031920	2
Caelo	Tannin	15091503	3
Caelo	Tannin	15091504	4
Caelo	Tannin	15091506	1
Caelo	Tannin	15091509	18
Caelo	Tannin	15091511	2
Caelo	Tannin	15091512	1
Caelo	Tannin	15091515	15
Caelo	Tannin	1509509	1
Caelo	Tannin	1524308	1
Caelo	Tannin	15243801	11

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tannin	15243802	3
Caelo	Tannin	15F23-B01-326357	1
Caelo	Tannin	16074504	14
Caelo	Tannin	16074505	1
Caelo	Tannin	16074507	1
Caelo	Tannin	16074509	8
Caelo	Tannin	16074509/171027T	1
Caelo	Tannin	16074516	13
Caelo	Tannin	16074517	1
Caelo	Tannin	16074518	7
Caelo	Tannin	16D08-B04-328410	1
Caelo	Tannin	16D08-B04-334834	1
Caelo	Tannin	16D08-B04-354470	1
Caelo	Tannin	17343502	1
Caelo	Tannin	17343503	1
Caelo	Tannin	17343504	13
Caelo	Tannin	17343505	1
Caelo	Tannin	17343509	8
Caelo	Tannin	17343511	2
Caelo	Tannin	17343515	12
Caelo	Tannin	17343518	1
Caelo	Tannin	17343519	1
Caelo	Tannin	17343520	11
Caelo	Tannin	1734515	1
Caelo	Tannin	18017701	5
Caelo	Tannin	191382001	1
Caelo	Tannin	191382002	2
Caelo	Tannin	191382003	1
Caelo	Tannin	191382006	16
Caelo	Tannin	191382007	2
Caelo	Tannin	19138202	5
Caelo	Tannin	19138203	13
Caelo	Tannin	19138204	1
Caelo	Tannin	20002512002	13
Caelo	Tannin	20004500002	5
Caelo	Tannin	21101305	1
Caelo	Tannin	2211Q-01052	1
Caelo	Tannin	28011502	1
Caelo	Tannin	320E01052	1
Caelo	Tannin	3513A-01052	1
Caelo	Tannin	41161-01052	1
Caelo	Tannin	4413I1052	1
Caelo	Tannin	70132238	1
Caelo	Tannin	9128607	2
Caelo	Tannin	9128608	1
Caelo	Tannin	91382031	1
Caelo	Tannin	B04-1976109	1
Caeol/ Noweda	Tannin	16074505	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Tannin	19138203	1
Caesar & Loretz GmbH Ph…	Tannin	191382006	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Tannin	20004500002	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Tannin	191382006	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Tannin	17343520	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Tannin	20002512002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Tannin	20002512003	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Tannin	20004500002	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	17343509	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	17343515	2
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	17343520	6
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	191382006	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	191382007	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	19138202	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	19138203	2
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	20002512001	1
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	20002512002	3
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	20004500002	3
Caesar & Loretz GmbH	Tannin	20F16-B04-197619	1
Caesar & Loretz	Tannin	16074504	1
Caesar/Lorenz	Tannin	11302307	1
Caleo/Phoenix	Tannin	14K17-B08-306993	1
Ebert u. Jacobi 16.0...	Tannin	15091509	1
Euro OTC	Tannin	16074501	1
Euro OTC	Tannin	16074509	1
Euro OTC	Tannin	18017701	1
Euro OTC	Tannin	4117I-01052	1
Fagron	Tannin	1014A-01052	1
Fagron	Tannin	11C09-N05	1
Fagron	Tannin	12A27-N01	1
Fagron	Tannin	12E21-N04	4
Fagron	Tannin	12H14N05	1
Fagron	Tannin	12H14-N05	5
Fagron	Tannin	13B28-N08	1
Fagron	Tannin	13E27-N08	1
Fagron	Tannin	13H30-B03287645	1
Fagron	Tannin	13H30-B03-287645	2
Fagron	Tannin	14A07-B01-293468	5
Fagron	Tannin	14e07-b03-298480	1
Fagron	Tannin	14E07-B03-298480	2
Fagron	Tannin	14J06-B04	1
Fagron	Tannin	14J06-B04-0858	1
Fagron	Tannin	14J06B04299398	2
Fagron	Tannin	14J06-B04-299398	2
Fagron	Tannin	14K17-B08-306993	1
Fagron	Tannin	15F23-B01	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-322984	3
Fagron	Tannin	15F23B01326357	1
Fagron	Tannin	15F23-B01-326357	1
Fagron	Tannin	160300029	1
Fagron	Tannin	160300126	1
Fagron	Tannin	160300146	2
Fagron	Tannin	1603001788	1
Fagron	Tannin	160300178B	4
Fagron	Tannin	163001788	1
Fagron	Tannin	16D08-b04	1
Fagron	Tannin	16D08B04	2
Fagron	Tannin	16D08-B04	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-328410	2
Fagron	Tannin	16D08-B04-334834	3
Fagron	Tannin	16D08B04335787	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-335787	2
Fagron	Tannin	16D08-B04-337161	1
Fagron	Tannin	16D08-B04-352128	3
Fagron	Tannin	16D08-B04-354470	2
Fagron	Tannin	16D08B04354470	1
Fagron	Tannin	20F16-B04-197619	5
Fagron	Tannin	20F16-B04-203751	4
Fagron	Tannin	20F16-bo4-203751	1
Fagron	Tannin	21C15-B08	1
Fagron	Tannin	2212M-01052	1
Fagron	Tannin	2DF16-B04-203751	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tannin	3518M-01052	1
Fagron	Tannin	B04-2037501	1
Fiebig	Tannin	16074518	1
Frago/Gehe	Tannin	15F23-B01	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	3335/08134613	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tannin	333508134613	2
Gehe	Tannin	12171106	1
Gehe	Tannin	12336016	2
Gehe	Tannin	12H14-N05	1
Gehe	Tannin	16074504	1
Gehe	Tannin	20002512002	1
Gehe	Tannin	20004500002	1
Hirsch	Tannin	1811209	1
L10	Tannin	17343509	1
Nachprüfung	Tannin	5210A-01052	1
Noweda	Tannin	16074509	1
Noweda	Tannin	17343520	1
Noweda	Tannin	191382006	1
Phoenix	Tannin	12336013	1
Phoenix	Tannin	16074509	1
Phönix	Tannin	10313107Retest	1
Phönix	Tannin	10315110	1
phönix	Tannin	14E07-B03-293744	1
phönix	Tannin	15/AKD65	1
Phönix	Tannin	17343520	1
Sanacorp WE: 26.01.15 E...	Tannin	14031912	1
Sanacorp	Tannin		1
Sanacorp	Tannin	12171102	1
Sanacorp	Tannin	12336011	1
Sanacorp	Tannin	12336014	1
Sanacorp	Tannin	14031912	1
Sanacorp	Tannin	16D08-B04	1
Synopharm/Anzag	Tannin	3411I-01052	1

- 182 227 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 480 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tannin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	494	7	182 227

Die Substanz/Substanzgruppe *Tannin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,6028 % (> 98,0040 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21608	23211	48,43	125,54
21653	21653	0,00	118,59
23211	23211	0,00	130,41
23501	23211	9,21	127,65
23631	23631	0,00	111,08
25516	23211	22,77	132,42

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Taurin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20403-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Taurin; Taurinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Taurin	7	3	7

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	126,09	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Taurin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Taurin	1306024-01	21108	50	20130822
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21893	60	20150430
Euro OTC	Taurin	1504032-01	21992	60	9167
Euro OTC	Taurin	1602011	22370	60	20160218*
Euro OTC	Taurin	1607035	22795	40	20160819*
Euro OTC	Taurin	1704001	23177	40	20170426*
Euro OTC	Taurin	1904003	24632	40	20190425*
Euro OTC	Taurin	2004002	25406	40	20200615*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 390 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Taurin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 311 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Taurin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Taurin	1711006	23739	40
Euro OTC	Taurin	1810006	24310	40
Euro OTC	Taurin	1910017	24977	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Taurin*.

- 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	Taurin	1704001-01	2
el compra import	Taurin	1609025	1
elcompra	Taurin	xp17013244	1
Euro OTC	Taurin	1704001-01	1
Euro OTC	Taurin	2004002-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Taurin	XP16023196	1
Gall Pharma / Phoenix	Taurin		1
hannes	Taurin	1202125	1

- 182 719 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 614 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Taurin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	390	0	133 311
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	9	0	182 719

Die Substanz/Substanzgruppe *Taurin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21108	22370	4,14	119,91
21893	22370	3,88	119,42
21992	21992	0,00	119,85
22370	22370	0,00	119,24
22795	22795	0,00	119,76
23177	23177	0,00	119,12
24632	24632	0,00	119,45
25406	25406	0,00	120,39

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Testosteron**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20961-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Testosteron; Testosteronum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Testosteron	12	17	93

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cyproteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Testosteronpropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prasteron	101,12	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Testosteron	13406004	21370	50	20131219
Caelo	Testosteron	13406004	21371	50	20131219
Caelo	Testosteron	15244906	21987	60	20150814
Caelo	Testosteron	15244906	21987SI	38	20150814
Caelo	Testosteron	16311506	23244	40	20161123

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	20961	40	1402309
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232	60	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1511005	22232SI	35	20151119*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561	40	20160510*
Euro OTC	Testosteron	1604049	22561SI	34	20160510*
Euro OTC	Testosteron	1910001	24963	40	20191024*
Euro OTC	Testosteron	1912017	25104	40	20191216*
Euro OTC	Testosteron	2005006	25160	40	20200519*
Euro OTC	Testosteron	2005006	25160SI	27	20200519*
Fagron	Testosteron	12F13-N02	20729	40	20120628
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970	60	20150526
Fagron	Testosteron	15E18-B08-307772	21970SI	54	20150526
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764	40	20171205

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 788 Spektren von 18 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.

- 132 913 Spektren aus insgesamt 2457 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1561 Spektren von 40 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteron	171199	23347	40
Caelo	Testosteron	181478	24265	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteron	191113	24520	40
Caelo	Testosteron	21002048	25794	40
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994	60
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146	40
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201	40
Euro OTC	Testosteron	1811027	24422	40
Euro OTC	Testosteron	1912014	24964	40
Euro OTC	Testosteron	2008038	25308	40
Euro OTC	Testosteron	2008032	25327	40
Euro OTC	Testosteron	2106009	25705	50
Euro OTC	Testosteron	2110010	25877	50
Caelo	Testosteron	16311506	23244SI†	30
Caelo	Testosteron	171199	23347SI	28
Caelo	Testosteron	171199	23670	40
Caelo	Testosteron	171199	23670SI	30
Caelo	Testosteron	181478	24265SI	40
Caelo	Testosteron	191113	24520SI	40
Caelo	Testosteron	21002048	25794SI	40
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	21994SI	32
Euro OTC	Testosteron	1607013	22707SI	40
Euro OTC	Testosteron	1702017	23146SI	21
Euro OTC	Testosteron	1802015	23948SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805006	24131SI	40
Euro OTC	Testosteron	1805021	24132SI	40
Euro OTC	Testosteron	1808033	24201SI	40
Euro OTC	Testosteron	1811027	24422SI	26
Euro OTC	Testosteron	1910001	24963SI†	39
Euro OTC	Testosteron	1912014	24964SI	30
Euro OTC	Testosteron	1912017	25104SI†	40
Euro OTC	Testosteron	2008038	25308SI	36
Euro OTC	Testosteron	2008032	25327SI	40
Euro OTC	Testosteron	2106009	25705SI	49
Euro OTC	Testosteron	2110010	25877SI	50
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342032	23764SI†	30

- 145 113 Spektren aus insgesamt 2900 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 301 Spektren von 84 *Apo-Ident*-Kunden aus 100 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteron*.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 93 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Testosteron	AP5106061T	5
Audor Pharma	Testosteron	APZTST16001-M1T	1
Audor Pharma	Testosteron	APZTSTG18003T	10
Audor Pharma	Testosteron	apztstg18004t	2
Audor Pharma	Testosteron	APZTSTG18004T	3
Caelo	Testosteron		1
Caelo	Testosteron	11/07-N12	1
Caelo	Testosteron	12176301	1
Caelo	Testosteron	12176305	3
Caelo	Testosteron	13134804	1
Caelo	Testosteron	13134806	4
Caelo	Testosteron	13134808	1
Caelo	Testosteron	13406004	2
Caelo	Testosteron	14201105	1
Caelo	Testosteron	14355605	1
Caelo	Testosteron	15195802	1
Caelo	Testosteron	15195803	1
Caelo	Testosteron	15244906	1
Caelo	Testosteron	15412201	5
Caelo	Testosteron	15412202	3
Caelo	Testosteron	1604049-01	1
Caelo	Testosteron	16225804	3
Caelo	Testosteron	16225807	2
Caelo	Testosteron	16311506	1
Caelo	Testosteron	17119902	2
Caelo	Testosteron	17119903	1
Caelo	Testosteron	17119911	1
Caelo	Testosteron	1805021-01	2
Caelo	Testosteron	1811027-01	1
Caelo	Testosteron	18147803	6
Caelo	Testosteron	18147810	1
Caelo	Testosteron	19111302	1
Caelo	Testosteron	192738003	1
Caelo	Testosteron	192738006	5
Caelo	Testosteron	19273803	1
Caelo	Testosteron	20004205001	1
Caelo	Testosteron	21002048002	1
Caelo	Testosteron	21002048004	2
Caelo	Testosteron	21002048009	7
Caelo	Testosteron	AP5106061T	1
Caelo	Testosteron	APL00034466T	1
Caelo	Testosteron	APZTSTG18004T	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteron	18147803	1
EuRho	Testosteron	1811027	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-01	1
Euro OTC	Testosteron	1106011-03	4
Euro OTC	Testosteron	11o6011-03	1
Euro OTC	Testosteron	1207005-02	1
Euro OTC	Testosteron	130700101	1
Euro OTC	Testosteron	1307001-01	5
Euro OTC	Testosteron	140400201	1
Euro OTC	Testosteron	1404002-01	3
Euro OTC	Testosteron	1404002-1	1
Euro OTC	Testosteron	1511005-01	6
Euro OTC	Testosteron	1604049-01	17
Euro OTC	Testosteron	1607013-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Testosteron	1607013-02	9
Euro OTC	Testosteron	1702017-01	41
Euro OTC	Testosteron	1802015	1
Euro OTC	Testosteron	180500601	1
Euro OTC	Testosteron	1805006-01	1
Euro OTC	Testosteron	1805021-01	9
Euro OTC	Testosteron	180506-01	1
Euro OTC	Testosteron	1808033-01	3
Euro OTC	Testosteron	1811027	1
Euro OTC	Testosteron	1811027-01	8
Euro OTC	Testosteron	18147813	2
Euro OTC	Testosteron	1910001-01	2
Euro OTC	Testosteron	1912014-01	4
Euro OTC	Testosteron	1912017-01	1
Euro OTC	Testosteron	2005006-01	1
Euro OTC	Testosteron	2008032-01	6
Euro OTC	Testosteron	2008038-01	10
Euro OTC	Testosteron	2008038-02	1
Euro OTC	Testosteron	2106009-01	2
Euro OTC	Testosteron	3x1106011-03	1
Euro OTC	Testosteron	APZTSTG18003T	1
Euro OTC	Testosteron	ZTSTy18004	1
Euro TOC	Testosteron	1811027-02	1
EUro/AHD	Testosteron	1106011-03	1
Euroo/Phoenix	Testosteron	1307001-01	1
Fagron	Testosteron	11/07-N12	1
Fagron	Testosteron	12F13-N02	1
Fagron	Testosteron	13g10n03	1
Fagron	Testosteron	13G10-N03	2
Fagron	Testosteron	13I26-N08	1
Fagron	Testosteron	13L09-B03-294148	1
Fagron	Testosteron	13l09b03294149	1
Fagron	Testosteron	13l09b03298118	1
Fagron	Testosteron	15E18-B08	1
Fagron	Testosteron	16A20-B11-318899	7
Fagron	Testosteron	1712-B05	1
Fagron	Testosteron	17A12-B05-331496	1
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342033	2
Fagron	Testosteron	17J26-B01-342637	4
Fagron	Testosteron	18A25-B03-350800	2
Fagron	Testosteron	19B12-B01	5
Fagron	Testosteron	19J04-F04_365938	1
Fagron	Testosteron	19J04-F04-365936	1
Fagron	Testosteron	20804-F03-370229	3
Fagron	Testosteron	20B04-F03	1
Fagron	Testosteron	F03-3702209	1
Fagron	Testosteron	GTJ151103	1
Gehe	Testosteron	1805021-01	1
Gehe	Testosteron	1811027-01	3
GEHE	Testosteron	1912014-01	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-1	1
Haihang Industry	Testosteron	20140114-2	1
Hubei Zhuxi Humanwell	Testosteron	2005006-01	1
Noweda	Testosteron	1702017-01	1
Noweda	Testosteron	19111303	1
NWM CHina	Testosteron	TE150402	1
Pharbil Waltrop GmbH	Testosteron	9542100/228178-0	1
Phönix Gotha	Testosteron	1106011-03	1
Phönix Gotha	Testosteron	1408015-01	1
Shandong Northwest Manu…	Testosteron	GTJ160510	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spirig	Testosteron	13406003	1

- 182 427 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 523 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteron* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	788	0	132 913
Typ B	0	1561	0	145 113
Typ C	0	292	9	182 427

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteron* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,2386 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,6156 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,0100 % (> 96,0133 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20729	24963	13,87	134,41
20961	20961	0,00	135,62
21370	22232	7,70	134,39

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21371	22232	8,80	134,82
21970	22232	3,99	134,41
21987	22232	3,32	135,22
22232	22232	0,00	135,50
22561	22561	0,00	127,53
23244	22232	6,21	135,49
23764	22232	6,45	136,08
24963	24963	0,00	134,97
25104	25104	0,00	138,31
25160	25160	0,00	134,05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Testosteronpropionat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20880-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Testosteronpropionat; Testosteroni propionas; Testosteronum propionicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Testosteronpropionat	6	5	236

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Beclometasondipropionat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Cyproteronacetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Testosteron	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 05

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Progesteron, mikronisiert	36,90	35,29
⋮	⋮	⋮
Spironolacton	>50	48,77

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Testosteronpropi…	12163607	20880	40	AR-15-FG-000623-01
Caelo	Testosteronpropi…	15444709	23170	40	1707612
Euro OTC	Testosteronpropi…	1109024-02	21644	60	1503607
Euro OTC	Testosteronpropi…	1511003	22230	60	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi…	1511003	22230SI	43	20151111*
Euro OTC	Testosteronpropi…	1512023	22288	45	20151230*
Euro OTC	Testosteronpropi…	1512023	22288SI	45	20151230*
Euro OTC	Testosteronpropi…	2003011	25116	40	20200408*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 373 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 328 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 459 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334	40
Caelo	Testosteronpropionat	191986	24759	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040	24413	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	2010004	25476	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	23170SI†	30
Caelo	Testosteronpropionat	170963	23334SI	29
Caelo	Testosteronpropionat	191986	24759SI	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027	23734SI	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040	24413SI	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	2003011	25116SI†	40
Euro OTC	Testosteronpropionat	2010004	25476SI	40

- 146 215 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 701 Spektren von 333 *Apo-Ident*-Kunden aus 248 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 236 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Testosteronpropionat	16C24-B04-320784	2
AHD	Testosteronpropionat	17325712	1
AHD	Testosteronpropionat	19K11-F05	1
AHD	Testosteronpropionat	AP12E04-N01TP	1
AHL	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	2
allianz	Testosteronpropionat	15444704	1
Andor	Testosteronpropionat	1109024-03TP	1
Anzag	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Anzag	Testosteronpropionat	20K26-F06-375792	1
Apo-ident / AH	Testosteronpropionat	2003011-01	1
apomix	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	1
apomix	Testosteronpropionat	40/14	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP1109024-03TP	4
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12E04N01TP	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP12J10-N08TP	2
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643T	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	AP13K25-B05-287643TP	1
Audor Pharma	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	15
Audor Pharma	Testosteronpropionat	APZTSP1503-MTP	1
Caelo	Testosteronpropionat	10235809	1
Caelo	Testosteronpropionat	103004	1
Caelo	Testosteronpropionat	106212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	1108212376	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Caelo	Testosteronpropionat	12060102	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163605	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163607	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163610	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163612	6
Caelo	Testosteronpropionat	12163613	1
Caelo	Testosteronpropionat	12163615	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163616	4
Caelo	Testosteronpropionat	12163617	4
Caelo	Testosteronpropionat	12163619	2
Caelo	Testosteronpropionat	12163621	1
Caelo	Testosteronpropionat	1263607	1
Caelo	Testosteronpropionat	12A02-N05	1
Caelo	Testosteronpropionat	12J10-N08	2
Caelo	Testosteronpropionat	13C08-N02	1
Caelo	Testosteronpropionat	13F05-N04	1
Caelo	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	1
Caelo	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	1
Caelo	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	2
Caelo	Testosteronpropionat	15003002	8
Caelo	Testosteronpropionat	15003004	3
Caelo	Testosteronpropionat	15003008	2
Caelo	Testosteronpropionat	151100301	1
Caelo	Testosteronpropionat	1511003-01	1
Caelo	Testosteronpropionat	15169504	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444702	10
Caelo	Testosteronpropionat	15444703	16
Caelo	Testosteronpropionat	15444705	4
Caelo	Testosteronpropionat	15444706	3
Caelo	Testosteronpropionat	15444707	4
Caelo	Testosteronpropionat	15444709	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444710	5
Caelo	Testosteronpropionat	15444711	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444712	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444713	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444714	3
Caelo	Testosteronpropionat	15444717	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444718	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444719	1
Caelo	Testosteronpropionat	15444721	2
Caelo	Testosteronpropionat	15444723	1
Caelo	Testosteronpropionat	1544717	1
Caelo	Testosteronpropionat	16E24-B01-324711	1
Caelo	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	1
Caelo	Testosteronpropionat	1710027-01	2
Caelo	Testosteronpropionat	17325707	10
Caelo	Testosteronpropionat	17325709	2
Caelo	Testosteronpropionat	17325711	2
Caelo	Testosteronpropionat	17325712	2
Caelo	Testosteronpropionat	17325712P-190312-8	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325716	1
Caelo	Testosteronpropionat	17325717	9
Caelo	Testosteronpropionat	17325719	2
Caelo	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1
Caelo	Testosteronpropionat	17B09-B03-332376	1
Caelo	Testosteronpropionat	17J16-B03-341320	1
Caelo	Testosteronpropionat	18b06-B04	1
Caelo	Testosteronpropionat	18b06-b04-351510	1
Caelo	Testosteronpropionat	18B14-B02-353456	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Testosteronpropionat	18I12-B03-355137	1
Caelo	Testosteronpropionat	191986001	3
Caelo	Testosteronpropionat	191986003	1
Caelo	Testosteronpropionat	191986007	1
Caelo	Testosteronpropionat	19198603	5
Caelo	Testosteronpropionat	19198603P-200319-13	1
Caelo	Testosteronpropionat	19198604	7
Caelo	Testosteronpropionat	19k11-f05-366325	1
Caelo	Testosteronpropionat	2013U-02376	1
Caelo	Testosteronpropionat	21000430002	2
Caelo	Testosteronpropionat	21000430006	1
Caelo	Testosteronpropionat	23051816	1
Caelo	Testosteronpropionat	2910030-02	1
Caelo	Testosteronpropionat	36814m1	1
Caelo	Testosteronpropionat	36814M1	2
Caelo	Testosteronpropionat	612212376	1
Caelo	Testosteronpropionat	614E2376	1
Caelo	Testosteronpropionat	903312376	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Testosteronpropionat	17325719	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Testosteronpropionat	19198603	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Testosteronpropionat	17325722	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteronpropionat	17325716	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteronpropionat	17325717	2
Caesar & Loretz GmbH	Testosteronpropionat	19198604	1
Caesar & Loretz GmbH	Testosteronpropionat	21000430002	1
Ebert 17.08.16	Testosteronpropionat	15444703	1
EURHO/Anzag	Testosteronpropionat	1811040-01	1
EuRho/Krieger	Testosteronpropionat	1811040-01	3
EuRho	Testosteronpropionat	17100271	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	101/0218	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1103010-02	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-02	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1109024-03	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	1409037-01	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	1504023-01	5
Euro OTC	Testosteronpropionat	1511003-01	8
Euro OTC	Testosteronpropionat	1512023-01	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	15444718	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	1710027-01	8
Euro OTC	Testosteronpropionat	181040-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	181104001	2
Euro OTC	Testosteronpropionat	1811040-01	13
Euro OTC	Testosteronpropionat	18111709	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	18114001	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	2003011-01	3
Euro OTC	Testosteronpropionat	2010004-01	3
Euro OTC	Testosteronpropionat	710027-01	1
Euro OTC	Testosteronpropionat	970116/1	1
Euro/Lui	Testosteronpropionat	1811040-01	1
Fagro/Noweda	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	2
Fagron	Testosteronpropionat		1
Fagron	Testosteronpropionat	10L03-N16	3
Fagron	Testosteronpropionat	11/12-N03	1
Fagron	Testosteronpropionat	11C21-N09	1
Fagron	Testosteronpropionat	11G15-N07	3
Fagron	Testosteronpropionat	11K18-N04	4
Fagron	Testosteronpropionat	12/10-N08	1
Fagron	Testosteronpropionat	12163616	2
Fagron	Testosteronpropionat	12A02-N05	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-N01	1
Fagron	Testosteronpropionat	12C01-NO1	1
Fagron	Testosteronpropionat	12E04-N01	3
Fagron	Testosteronpropionat	12E29-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10N-08	1
Fagron	Testosteronpropionat	12J10-N08	4
Fagron	Testosteronpropionat	13/03-N02	2
Fagron	Testosteronpropionat	13C08N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	13C08-N02	14
Fagron	Testosteronpropionat	13F05-N04	16
Fagron	Testosteronpropionat	13I03-N02	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287647	10
Fagron	Testosteronpropionat	13K25B05287648	1
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-287648	5
Fagron	Testosteronpropionat	13K25-B05-291974	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-291977	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28B12296958	1
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296958	2
Fagron	Testosteronpropionat	14A28-B12-296960	2
Fagron	Testosteronpropionat	14D15-B03-296959	4
Fagron	Testosteronpropionat	14131-B02	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02	4
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02-304721	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	8
Fagron	Testosteronpropionat	14L31B02304722	1
Fagron	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	10
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09	1
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09-312867	1
Fagron	Testosteronpropionat	15/01-B09-318371	2
Fagron	Testosteronpropionat	1501-B09-312867	1
Fagron	Testosteronpropionat	1511003-01	1
Fagron	Testosteronpropionat	15444717	1
Fagron	Testosteronpropionat	15D03-B02-310694	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B01-318371	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-312867	1
Fagron	Testosteronpropionat	15I01-B09-318371	2
Fagron	Testosteronpropionat	15k03-b03	1
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	6
Fagron	Testosteronpropionat	15K03-B-03-315218	1
Fagron	Testosteronpropionat	15l01-B09-312867	1
Fagron	Testosteronpropionat	16C24B04320784	1
Fagron	Testosteronpropionat	16C24-B04-320784	4
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-322593	7
Fagron	Testosteronpropionat	16E24B01322938	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24B01324711	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-324711	2
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-B01-325476	1
Fagron	Testosteronpropionat	16E24-Bo1-322938	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05	2
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326482	4
Fagron	Testosteronpropionat	16h22-b05-326483	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22B05326483	1
Fagron	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	12
Fagron	Testosteronpropionat	16K24B03330544	1
Fagron	Testosteronpropionat	16K24-B03-330544	1
Fagron	Testosteronpropionat	17116-B04-346529	1
Fagron	Testosteronpropionat	17B09-B03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1
Fagron	Testosteronpropionat	17B09-B03-332376	6
Fagron	Testosteronpropionat	17B09-B04-335269	2
Fagron	Testosteronpropionat	17E22-B09	1
Fagron	Testosteronpropionat	17E22-B09-338592	4
Fagron	Testosteronpropionat	17H25-B02-341321	4
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B03	1
Fagron	Testosteronpropionat	17j16-B03-341320	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16B03-341320	2
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B03-341320	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B03-343010	4
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B03-344243	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16B04346529	1
Fagron	Testosteronpropionat	17J16-B04-346529	7
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03	1
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-355296	2
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-3567	1
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-356702	4
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-356703	2
Fagron	Testosteronpropionat	18/12-B03-3596	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04	2
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-348557	4
Fagron	Testosteronpropionat	18B06B04350560	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-350560	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-351510	5
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-352492	4
Fagron	Testosteronpropionat	18B06-B04-352493	6
Fagron	Testosteronpropionat	18b14-b02-353456	1
Fagron	Testosteronpropionat	18B14-B02-353456	2
Fagron	Testosteronpropionat	18I12-B03	1
Fagron	Testosteronpropionat	18I12-B03-355137	1
Fagron	Testosteronpropionat	18I12-B03-355296	2
Fagron	Testosteronpropionat	18I12-B03-356702	1
Fagron	Testosteronpropionat	18I12-B03-356703	2
Fagron	Testosteronpropionat	18I22-B03-356703	1
Fagron	Testosteronpropionat	18l12-B03-356703	1
Fagron	Testosteronpropionat	19H16-F03-364849	2
Fagron	Testosteronpropionat	19H16-F03-364850	5
Fagron	Testosteronpropionat	19K11-F05-366324	7
Fagron	Testosteronpropionat	19K11-F05-366325	8
Fagron	Testosteronpropionat	20121012-3	1
Fagron	Testosteronpropionat	20A27-F08	2
Fagron	Testosteronpropionat	20A27-F08-368802	3
Fagron	Testosteronpropionat	20A27F08369542	1
Fagron	Testosteronpropionat	20A27-F08-369542	1
Fagron	Testosteronpropionat	20F24-F02	1
Fagron	Testosteronpropionat	20F24-F02-371915	4
Fagron	Testosteronpropionat	20F24-F02-371916	5
Fagron	Testosteronpropionat	20F24-FO2-371915	1
Fagron	Testosteronpropionat	20H19-F07	1
Fagron	Testosteronpropionat	20H19-F07-3736403	1
Fagron	Testosteronpropionat	20H19-F07-373642	2
Fagron	Testosteronpropionat	20H19-F07-373643	2
Fagron	Testosteronpropionat	20H19-F07-375282	3
Fagron	Testosteronpropionat	20K26-F06	1
Fagron	Testosteronpropionat	20K26-F06-375793	1
Fagron	Testosteronpropionat	24411M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	20K26-FO6-375792	1
Fagron	Testosteronpropionat	32012M1	1
Fagron	Testosteronpropionat	3613M-02376	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Testosteronpropionat	36513M1	3
Fagron	Testosteronpropionat	36814M1	2
Fagron	Testosteronpropionat	6081201	1
Fagron	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	2
Fagron	Testosteronpropionat	F02-3719105	2
Fagron	Testosteronpropionat	F02-3719106	1
Fagron	Testosteronpropionat	F03-3648500	1
Fagron	Testosteronpropionat	F07-3736402	2
Fagron	Testosteronpropionat	F07-3752802	2
Fagron	Testosteronpropionat	F08-3688002	1
Fagron	Testosteronpropionat	F08-3688003	2
Fagron	Testosteronpropionat	TSP-BLT008/0719	1
Fargon /Max Jenne	Testosteronpropionat	18I12-B03-355296	1
Fargon/ Phönix	Testosteronpropionat	18I12-B03-356703	1
Fargon/Kehr	Testosteronpropionat	17B09-B04-335269	1
Fiebig	Testosteronpropionat	2OF24-F02-371915	1
Galderma	Testosteronpropionat	15K03-B03-315218	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	1803006	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	3478/09153915	1
Gatt-Koller	Testosteronpropionat	606213811	1
Gehe/Euro	Testosteronpropionat	1200318/151100301	1
Gehe/Fragon	Testosteronpropionat	17B09B03332376	1
Gehe	Testosteronpropionat	14A28B12296958	1
Gehe	Testosteronpropionat	15444706	1
Gehe	Testosteronpropionat	16H22-B05	1
GEHE	Testosteronpropionat	17325709	1
GEHE	Testosteronpropionat	17325712	1
Gehe	Testosteronpropionat	19H16-F03	1
Gehe	Testosteronpropionat	19H16-F03-364849	1
Gehe	Testosteronpropionat	19K11-F05-366325	1
Infectopharm/Phönix	Testosteronpropionat	18B06-B04-352493	1
Kehr/Fargon	Testosteronpropionat	17J16-B03-344243	1
Kehr/Fargon	Testosteronpropionat	18/12-B03-355296	2
Noweda	Testosteronpropionat	12163610	1
Noweda	Testosteronpropionat	1511003	1
Noweda	Testosteronpropionat	17B09-B03-332376	1
Phoenix/Cealo	Testosteronpropionat	36814M1	1
Phoenix	Testosteronpropionat	1109024-02	1
phoenix	Testosteronpropionat	12163615	1
Phönix WE:25.04.16 EK:1…	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Phönix/ Fargon	Testosteronpropionat	16H22-B05-326483	3
Phönix/ Fargon	Testosteronpropionat	19H16-F03-364850	1
Phönix/Euro	Testosteronpropionat	110301002	1
Phönix	Testosteronpropionat	12163613	1
Phönix	Testosteronpropionat	12163617	1
Phönix	Testosteronpropionat	12J10-N08	1
Phönix	Testosteronpropionat	13C08-N02	1
Phönix	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Phönix	Testosteronpropionat	14L31-B02-304722	1
Phönix	Testosteronpropionat	15444702	1
Phönix	Testosteronpropionat	15444707	1
Phönix	Testosteronpropionat	15444710	1
PHÖNIX	Testosteronpropionat	15444720	1
Phönix	Testosteronpropionat	17325704	1
Sanacorp 12.06.2019 6,70EUR	Testosteronpropionat	1710027-01	1
Sanacorp	Testosteronpropionat	13K25-B05	1
Sanacorp	Testosteronpropionat	14L31-B02-304721	2
Sanacorp	Testosteronpropionat	18B06-B0	1
Sanacorp	Testosteronpropionat	18I12-B03	1
Sanacorp	Testosteronpropionat	19H16-F03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Testosteronpropionat	20A27-F09	1
symbiotec	Testosteronpropionat	APZTSP15003-MTP	1
Symbiotica Speciality	Testosteronpropionat	15444702	2

- 182 027 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 375 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Testosteronpropionat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	373	0	133 328
Typ B	0	459	0	146 215
Typ C	0	692	9	182 027

Die Substanz/Substanzgruppe *Testosteronpropionat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3914 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,6928 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,7161 % (> 98,2882 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20880	20880	0,00	38,78
21644	21644	0,00	37,65
22230	22230	0,00	38,08
22288	22288	0,00	38,02
23170	23170	0,00	36,90
25116	25116	0,00	41,76

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tetracain**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20947-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracain; Tetracainum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tetracain	8	11	121

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tetracainhydrochlorid	163,21	–
⋮	⋮	⋮
Capsaicin	>50	112,73
Prednicarbat, mikronisiert	>50	137,12
Cyproteronacetat	>50	183,77
Oxybutyninhydrochlorid	>50	186,37
Levocarnitin	>50	225,02
Alfatradiol	>50	227,53
Natriumcitrat	>50	240,57
Amitriptylinhydrochlorid	>50	294,04
Norethisteronacetat	>50	369,08
Heparin-Natrium	>50	421,75
Chininhydrochlorid	>50	440,51
Pyridoxal-5-phosphat	>50	530,37
Methoxsalen	>50	583,82
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	654,09
Valin	>50	1003,96
Amifampridin	>50	1575,56
Triclosan	>50	1812,20
Saccharose	>50	1897,67

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tetracain	171117	23321	40	20170512*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tetracain	181249	24255	40	20180605*
Euro OTC	Tetracain	1405025-01	21603	60	AR-14-FG-012475-01
Euro OTC	Tetracain	1512022	22299	45	20160128*
Fagron	Tetracain	12L19-N10	20947	40	20130108
Fagron	Tetracain	14A16-B04-292915	21650	60	20140205
Fagron	Tetracain	14A16-B04-292916	21659	60	20140205
Fagron	Tetracain	21L22-B01-216874	26081	40	20220315
Fagron	Tetracain	21L22-B01-216874	26081SI	20	20220315

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 405 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 296 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 540 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tetracain	1606009	22717	40
Euro OTC	Tetracain	1609010	22858	40
Euro OTC	Tetracain	1701035	23149	40
Euro OTC	Tetracain	1708024	23736	40
Euro OTC	Tetracain	1803002	24066	40
Euro OTC	Tetracain	1805019	24135	40
Euro OTC	Tetracain	1811021	24427	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tetracain	1903004	24451	40
Euro OTC	Tetracain	1909021	24961	40
Euro OTC	Tetracain	2107010	25883	50
Euro OTC	Tetracain	2203018	26046	40
Euro OTC	Tetracain	2107010	25883SI	10
Euro OTC	Tetracain	2203018	26046SI	20
Fagron	Tetracain	14A16-B04-292915	21650[†]	60

- 146 134 Spektren aus insgesamt 2909 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 412 Spektren von 168 *Apo-Ident*-Kunden aus 133 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracain*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 120 Chargen, 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	Tetracain	14A16-B04	1
Caelo	Tetracain	14A16-B04-290207	1
Caelo	Tetracain	14A16-B04-292916	1
Caelo	Tetracain	1512022-01	1
Caelo	Tetracain	1516B06312783	1
Caelo	Tetracain	1606009-01	1
Caelo	Tetracain	16a13-b07-318736	1
Caelo	Tetracain	16A13-B07-318736	5
Caelo	Tetracain	16E23-B04	1
Caelo	Tetracain	1701035-01	1
Caelo	Tetracain	17111705	1
Caelo	Tetracain	17111706	5
Caelo	Tetracain	17111713	2
Caelo	Tetracain	17111713P-190909-1	1
Caelo	Tetracain	17111714	2
Caelo	Tetracain	17K13-B02-344448	1
Caelo	Tetracain	17K13-B02-347172	2
Caelo	Tetracain	1803002-01	1
Caelo	Tetracain	1805019-01	2
Caelo	Tetracain	1811021-01	2
Caelo	Tetracain	18124905	1
Caelo	Tetracain	19106602	2
Caelo	Tetracain	19106605	1
Caelo	Tetracain	20000160003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracain	20000160009	1
Caelo	Tetracain	20003786004	1
Caelo	Tetracain	20003786007	1
Caelo	Tetracain	20003786012	1
Caelo	Tetracain	T-290413-1	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Tetracain	17111714	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Tetracain	20000160003	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Tetracain	17111706	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Tetracain	20000160003	2
Caesar & Loretz GmbH	Tetracain	18124906	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracain	192737004	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracain	20000160009	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracain	20003786007	1
Caesar & Loretz/Noweda	Tetracain	17111714	1
Ebert-Jacobi	Tetracain	16J12-B06-327371	1
EuRho/ NOWEDA	Tetracain	1811021-01	1
EuRho/ NOWEDA	Tetracain	1903004-01	2
EuRho/ Phoenix	Tetracain	1805019-01	1
EuRho/ Phoenix	Tetracain	TC0090717	1
EuRho/AHD	Tetracain	1811021-01	1
EuRho/GEHE	Tetracain	1803002-01	1
EuRho/Phoenix	Tetracain	1909021-02	1
Euro OTC	Tetracain	10887133	1
Euro OTC	Tetracain	12081501	1
Euro OTC	Tetracain	1312034-01	6
Euro OTC	Tetracain	1405025-01	1
Euro OTC	Tetracain	1405025-02	1
Euro OTC	Tetracain	151022-01	1
Euro OTC	Tetracain	1512022-01	3
Euro OTC	Tetracain	160600-01	1
Euro OTC	Tetracain	1606009-01	7
Euro OTC	Tetracain	160901	1
Euro OTC	Tetracain	1609010-01	15
Euro OTC	Tetracain	1701035-01	10
Euro OTC	Tetracain	170802401	3
Euro OTC	Tetracain	1708024-01	13
Euro OTC	Tetracain	1803002-01	16
Euro OTC	Tetracain	18041809	1
Euro OTC	Tetracain	180501901	2
Euro OTC	Tetracain	1805019-01	10
Euro OTC	Tetracain	1805019-02	1
Euro OTC	Tetracain	181102101	8
Euro OTC	Tetracain	1811021-01	27
Euro OTC	Tetracain	1903004	2
Euro OTC	Tetracain	190300401	1
Euro OTC	Tetracain	1903004-01	21
Euro OTC	Tetracain	1903004-02	2
Euro OTC	Tetracain	1909021-01	26
Euro OTC	Tetracain	1909021-21	1
Euro OTC	Tetracain	19K04-F07	1
Euro OTC	Tetracain	2107010-01	4
Euro OTC	Tetracain	3081701	1
Euro OTC	Tetracain	TC0010118	1
Euro OTC	Tetracain	TC0091115	1
Euro/Noweda	Tetracain	1805019-01	2
Fag	Tetracain	16A13-B07-322947	1
Fagron	Tetracain		2
Fagron	Tetracain	11D07-N20	1
Fagron	Tetracain	11G12-N13	3
Fagron	Tetracain	11101-N09	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracain	11L09-N03	3
Fagron	Tetracain	12F26-N05	1
Fagron	Tetracain	12f29-n05	1
Fagron	Tetracain	12F29-N05	7
Fagron	Tetracain	12H23-N07	1
Fagron	Tetracain	12L19-N10	5
Fagron	Tetracain	13D30-N11	2
Fagron	Tetracain	14A16-B04	1
Fagron	Tetracain	14A16-B04-2490207	1
Fagron	Tetracain	14a16-b04-290208	1
Fagron	Tetracain	14A16-B04-290208	3
Fagron	Tetracain	14A16-B04-290209	1
Fagron	Tetracain	14A16-B04-292916	1
Fagron	Tetracain	14G30-B08	2
Fagron	Tetracain	14g30-b08-297305	1
Fagron	Tetracain	14G30-B08-297305	1
Fagron	Tetracain	14g30-b08-297306	1
Fagron	Tetracain	14G30-B08-297306	2
Fagron	Tetracain	14G30-B08-297307	1
Fagron	Tetracain	14K03-B02	1
Fagron	Tetracain	14K03B02303178	1
Fagron	Tetracain	14K03-B02-303178	1
Fagron	Tetracain	14K03-B02-303179	2
Fagron	Tetracain	15/16-B06-312783	2
Fagron	Tetracain	15/16-B06-316260	1
Fagron	Tetracain	1516-B06-316259	1
Fagron	Tetracain	1516-B06-316260	1
Fagron	Tetracain	15D01-B03-306258	1
Fagron	Tetracain	15G30-B04-312060	1
Fagron	Tetracain	16A13-B07-318736	5
Fagron	Tetracain	16A13-B07-322947	2
Fagron	Tetracain	16E23-B04-323269	1
Fagron	Tetracain	16G29-B02-325569	4
Fagron	Tetracain	16G29B02325570	2
Fagron	Tetracain	16G29-B02-325570	1
Fagron	Tetracain	16J12-B06	1
Fagron	Tetracain	16J12-B06-327371	1
Fagron	Tetracain	16J12-B06-329087	2
Fagron	Tetracain	17184083	2
Fagron	Tetracain	17E18-B02-337216	3
Fagron	Tetracain	17E18-B02-337217	2
Fagron	Tetracain	17K13-B02	1
Fagron	Tetracain	17K13-B02-34172	1
Fagron	Tetracain	17K13-B02-344448	7
Fagron	Tetracain	17K13-B02-347172	7
Fagron	Tetracain	18C26-B01-350472	1
Fagron	Tetracain	19A15-B01	1
Fagron	Tetracain	19A15-B010	2
Fagron	Tetracain	19A15-B01-361269	3
Fagron	Tetracain	19K04-F07	1
Fagron	Tetracain	19K04-F07-366996	1
Fagron	Tetracain	19K04-F07-368617	2
Fagron	Tetracain	20E20-F06-371444	1
Fagron	Tetracain	2913Q-07165	1
Fagron	Tetracain	3465093	1
Fagron	Tetracain	5111202	1
Fagron	Tetracain	TC0070716	1
Fagron	Tetracain	TC0090913	2
Fagron	Tetracain	TC0140719	1
Fargon/AHD	Tetracain	17K13-B02-347172	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fargon/Gehe	Tetracain	18C26-B01-350472	1
Fargon/Gehe	Tetracain	18c26-B01-355789	1
Faron	Tetracain	15D01-B03-306258	2
Fragon/ Gehe	Tetracain	18C26-B01-350472	1
Fragon/ Phönix	Tetracain	19a15b01361263	1
GEHE 02.05.2014	Tetracain	14A16-B04-290208	2
GEHE 04.05	Tetracain	1405025-01	1
GEHE	Tetracain	16G29-B02-325569	1
Gehe	Tetracain	170103501	1
Gehe	Tetracain	1805019-01	2
Gehe	Tetracain	1811021-01	1
GEHE	Tetracain	18C26-B01	1
Hepart	Tetracain	15G30-B04-310590	1
Noweda/Fargon	Tetracain	16/12-B06-329087	1
Noweda	Tetracain	19A15-B01-361269	3
Phoenix 07.10.14	Tetracain	14A16-B04-292916	1
Phoenix Goettin	Tetracain	14G30-B08-297306	1
phoenix	Tetracain	14A16B04290207	2
Phoenix	Tetracain	1811021-01	1
Phoenix	Tetracain	19k04-f07366996	1
Phoenix	Tetracain	19k04-f07-366996	1
Phoenix	Tetracain	19k04-f07369725	1
Phoenix	Tetracain	20e20-f06-371444	1
Phoenix	Tetracain	3118	1
Phönix Gotha	Tetracain	10F11N04	1
Phönix	Tetracain	11g12-n13	1
Phönix	Tetracain	1303018-01	1
Phönix	Tetracain	1312034-01	2
PHÖNIX	Tetracain	20003786004	1
Phönix	Tetracain	3465093	1
Rondell Apotheke	Tetracain	1312034-01	1
Sanacorp	Tetracain	1805019-01	1
Siegfried / Gehe	Tetracain	18C26-B01-350472	1

- 182 316 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 490 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracain* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	405	0	133 296
Typ B	0	500	40	146 134
Typ C	0	412	0	182 316

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracain* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5185 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	92,5926 % (> 92,0370 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 98,5437 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20947	21603	9,90	167,11
21603	21603	0,00	165,54
21650	22299	6,18	168,68
21659	21603	6,83	169,05
22299	22299	0,00	168,82
23321	23321	0,00	168,76
24255	24255	0,00	168,01
26081	24255	10,45	168,15

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tetracainhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20037-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracainhydrochlorid; Tetracaini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tetracainhydrochlorid	8	14	328

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Oxybuprocainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Procainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Tetracain	181,53	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Tetracainhydroch…	12019822	20924	40	20120228
Caelo	Tetracainhydroch…	15437108	23163	40	20160211
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1506040	21845	60	20150713*
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1512019	22285	45	20151228*
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1612005	22912	40	20170112*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tetracainhydroch…	1807017	24141	40	20180730*
Fagron	Tetracainhydroch…	15K04-B03-322151	23162	40	20160112
Fagron	Tetracainhydroch…	16G28-B03-327368	23500	40	20160826

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 345 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 356 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 620 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	190119	24561	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	22708	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1706018	23558	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1712012	23886	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006	23910	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001	24079	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1812006	24448	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1902015	24452	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1907007	24783	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1909024	24974	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2001011	25105	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2003053	25267	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2010019	25470	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2110008	25885	50
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2003053	25267SI	40
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2110008	25885SI	10

- 146 054 Spektren aus insgesamt 2907 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1657 Spektren von 575 *Apo-Ident*-Kunden aus 337 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 325 Chargen, 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/EuRho	Tetracainhydrochlorid	1902015-01	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	15437121	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	18060602	1
AHD	Tetracainhydrochlorid	18060614	1
Alliance Health 05.05.2…	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Alliance Health 22.08.2…	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Alliance Health 30.04.2…	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	2
Alliance Health	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Alliance Healthcare	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Anzag	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
Anzag	Tetracainhydrochlorid	14710369	1
Anzag	Tetracainhydrochlorid	17256705	1
apo-ident	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	1
Apolda/Gehe	Tetracainhydrochlorid	1909024	1
BASF Fine Chemicals Swi…	Tetracainhydrochlorid	13155714	1
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
BASF Pharma S.A.	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
BASF Pharma	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	1
BASF	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290277	1
BASF	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Bomastus / Alliance Hea…	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	2
Bombastus	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	1
Bombastus	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118210	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118211	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	10118225	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1110010-07	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019802	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019810	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019812	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019815	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019816	11
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019820	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12019822	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1260917/15437119	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1310006-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1313012-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155703	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155705	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155706	10
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155711	7
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155714	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155716	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155720	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155724	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13155727	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14c18-b03-293966	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15/16-B06-312783	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	150604002	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079501	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15079507	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1508040-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1512019-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196102	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196103	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15196104	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15356902	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1537109	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437102	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437104	14
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437106	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437107	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437108	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437109	12
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437114	12
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437117	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437118	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437119	17
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437120	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437121	10
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15437122	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318369	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-328163	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	7
Caelo	Tetracainhydrochlorid	161200501	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	16G25-B03-332099	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-332099	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	170601801	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17114181	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	171201201	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17256703	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17256704	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17256705	9
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345008	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-346693	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	16
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1805019-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060602	20
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060603	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060604	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060606	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060609	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060610	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060612	10
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060613	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060614	5
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060619	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060620	8
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18060621	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18120006-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-361978	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	1901190002	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	190119001	8
Caelo	Tetracainhydrochlorid	190119002	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	19011901	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	19011903	8
Caelo	Tetracainhydrochlorid	19011903P-190909-2	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	19011906	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	19011907	8
Caelo	Tetracainhydrochlorid	19011908	9
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20000156001	4
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20000156002	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20000156003	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20000156005	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20000156006	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20000156008	3
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20004176003	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20004176004	6
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20004176006	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20004176008	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20004176011	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20004176012	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	20004176013	2
Caelo	Tetracainhydrochlorid	2003053-01	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	259/22	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	27111305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	700216-0001	1
Caelo	Tetracainhydrochlorid	9070003	2
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Tetracainhydrochlorid	190119001	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Tetracainhydrochlorid	19011908	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Tetracainhydrochlorid	18060614	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Tetracainhydrochlorid	18060621	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Tetracainhydrochlorid	18060620	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-351509	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	18060604	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	18060610	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	18060612	3
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	18060619	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	18060621	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	190119001	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	190119002	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	190119003	2
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	19011901	5
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	19011902	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	19011903	4
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	19011906	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	19011907	2
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	20000156002	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	20000156008	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	20004176004	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	20004176011	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	20004176013	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracainhydrochlorid	TH0100718	1
Caesar & Loretz	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Caesar & Loretz	Tetracainhydrochlorid	18060609	1
Calo/AHD	Tetracainhydrochlorid	13155727	1
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-328163	1
Ebert-Jacobi	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
EuRho / Fiebig	Tetracainhydrochlorid	2010019-01	1
EuRho Anzag	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
EuRho/ NOWEDA	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	1
EuRho/ Noweda	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	3
EuRho/ Phönix	Tetracainhydrochlorid	1612002-01	1
EuRho/	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	2
EuRho/AHD	Tetracainhydrochlorid	1909024-01	1
EuRho/Gehe	Tetracainhydrochlorid	1909024-01	1
EuRho/Noweda	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	1
Eurho/Phönix	Tetracainhydrochlorid	2003053-01	1
Eurho/Phönix	Tetracainhydrochlorid	2010019-01	1
EuRho/Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1909024-02	1
EuRho/Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	2001011-01	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1615I-02039	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1902015-01	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	1909024-02	2
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2003053-01	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2010019-01	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	2906009V-04	1
EuRho	Tetracainhydrochlorid	TH0060219	1
Euro CT Phönix	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Euro OT/Phönix	Tetracainhydrochlorid	TH0030315	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid		1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1011-012	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	10416THCL	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-01	5
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1110010-02	6
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	11110010-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	8
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	8
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	130301201	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	21
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	18
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1310006-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13155710	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	13509155	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1404026-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140502601	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	17
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1405026-04	6
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14090-26	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140902601	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	12
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	140902602	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	12
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	141101901	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	26
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300202	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	150604001	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	29
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1506040-02	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	15120019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-01	32
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	151-2019-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1512019-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1603026-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031_01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	160703101	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	38
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1607032-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	161200501	4
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	36
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1612005-015445	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	170323181	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	22
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	17081503	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	17114181	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	171201201	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	25
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	171212-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	18003001-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	180300101	9
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	46
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1803001-1	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	180701701	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1807017-01	7
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	18120006-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1812006	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	181200601	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	29
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	18701701	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1902012-01	2
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1902015	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1902015-01	29
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1907007	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1907007-01	13
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1909024_01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	190902401	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1909024-01	59
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1909024-02	9
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	1909024-21	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	19909024-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2001011-01	8
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2003053	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	200305301	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2003053-01	18
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2003053-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2003053-03	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2010019-01	23
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2010019-02	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2010091-01	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	20160812-2	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	21071807	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	24102014A	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	2906009V-03	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	3071716	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	3113M-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	4811A-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	5016Y-02039	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	Euro-OTC	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH0030315	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH00602019	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH0070816	1
Euro OTC	Tetracainhydrochlorid	TH0100718	2
Euro OTG Pharma	Tetracainhydrochlorid	1409026-02	1
Euro OTG/ AHD	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	2
Euro OTG	Tetracainhydrochlorid	1207001-01	1
Euro/Phönix	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	1
Euro	Tetracainhydrochlorid	1506040-01	1
euroct/gehe	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
EuroTOC / Noweda	Tetracainhydrochlorid	131000601	2
EurRho/Noweda	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	2
Fagreo / Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	20A17F10370805	1
Fagro/Gehe	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid		1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10330837	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990834	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990837	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10990841	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	10A29-N12	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11/15-N12	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11A31-N15	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	11C22-N04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12C22-N04	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	12
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H24-N050696/1050	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12H-N05	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	12K01-N04	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13155711	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13509149	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	12
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13G02-N01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286558	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13H21-B02-286559	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13k25-b04-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290276	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25B04290277	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-B04-290278	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	13K25-Bo4-290276	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1411019-01	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1418-03-300199	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14710369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293966	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-293967	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300199	6
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14C18-Bo3-300200	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14c18d03300199	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14G14B08300198	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08-300198	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1506040-02	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15A12B03308857	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	8
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-311450	6
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15h24-b03-313594	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-313594	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-314243	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03_322151	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318368	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04B03318369	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-318369	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-321567	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-321568	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	12
Fagron	Tetracainhydrochlorid	15K04-bo3-312151	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327368	14
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-327369	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-328913	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-330362	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-330363	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-332099	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G28-B03-334124	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G2-B03-327368	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	16G8-B03-327368	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17114181	12
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03_B07-351508	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338539	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338540	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341319	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341853	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345008	7
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345009	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-349367	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-349368	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-351508	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-351509	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17G05-B04-341204	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	17Go3-B07-341853	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-356329	5
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-356330	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-358079	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03B05358080	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-358080	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-359813	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-359814	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-359815	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-361978	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-361979	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-362469	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-362471	4
Fagron	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-58079	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	192021003	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20A17-F10	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20A17-F1008581264	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20A17-F10-370805	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20A17-F10-370806	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20G10-F07	3
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20G10-F07-372358	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20G10F07373353	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	20G10-F07-373353	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	212131/221630-0002	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	218I-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	2OA17-F10-370807	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3413U02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	3913I-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4118A-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	4313E-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093547	2
Fagron	Tetracainhydrochlorid	6093549	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	715Q-02039	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	B05-3619708	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	F10-3708005	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	F10-3708006	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	F10-3708007	1
Fagron	Tetracainhydrochlorid	TH0100718	5
Fargon Services NL	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	5
Fargon/AllianceH.	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	1
Fargon/Noweda	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-345008	1
Fargron/ Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	14C18-B03-300200	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fiebig/Calo	Tetracainhydrochlorid	17256704	1
Finze	Tetracainhydrochlorid	2906009-02	1
Gatt-Koller / Phoenix	Tetracainhydrochlorid	80/02140614	2
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	1803034	2
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	1900461	6
Gatt-Koller	Tetracainhydrochlorid	KNC1825J18	1
Gehe 07.07.2014	Tetracainhydrochlorid	13155706	1
Gehe amax	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	13155711	2
Gehe	Tetracainhydrochlorid	15437119	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	15A12-B03-308857	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	15K04-B03-322151	1
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
GEHE	Tetracainhydrochlorid	1706018-01	1
GEHE	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338540	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
GEHE	Tetracainhydrochlorid	18060602	2
GEHE	Tetracainhydrochlorid	18060614	2
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1902015-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1907007-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	1909024-01	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	200041	1
Gehe	Tetracainhydrochlorid	20004176008	1
Geibo/ Fargron	Tetracainhydrochlorid	15H24-B03-313594	1
Geibo/ Fargron	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-338538	1
Gutenberg-Apotheke	Tetracainhydrochlorid	13D11-N07	1
Hänseler	Tetracainhydrochlorid		4
Hänseler	Tetracainhydrochlorid	2018060021	1
Jenne	Tetracainhydrochlorid	13D11-No7	1
Lamotte/3	Tetracainhydrochlorid	13155720	1
Noveda	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Noweda 06.02.19 EK:7,84	Tetracainhydrochlorid	1807017-01	1
Noweda/ BASF Pharma (Ev...	Tetracainhydrochlorid	12H24-N05	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1106035-01	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	120700-02	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1405026-04	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	14G14-B08	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-351508	2
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-359814	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	19011908	1
Noweda	Tetracainhydrochlorid	1909024-1	1
Nutra / Noweda	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Orgamol Pharma	Tetracainhydrochlorid	6093547	1
Pala	Tetracainhydrochlorid	18J03-B05-356329	1
Phoenix 04.11.16 Phoeni...	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Phoenix 27.07.2019 6,98EUR	Tetracainhydrochlorid	1712012-01	1
Phoenix am 30.04.2014	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1
Phoenix Goettin	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	15437104	2
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	20004176004	1
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	2003053-01	2
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	2010019-01	1
Phoenix	Tetracainhydrochlorid	3058	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	130301201	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1310006-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
PHÖNIX	Tetracainhydrochlorid	15437109	1
phönix	Tetracainhydrochlorid	15437121	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	171201201	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1812006-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1902015-01	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	1909024-01	1
PHÖNIX	Tetracainhydrochlorid	2003053-02	1
Phönix	Tetracainhydrochlorid	2015E-02039	1
Sana 20.12.17 7.99	Tetracainhydrochlorid	1612005-01	2
Sanacorp, 21.02.17, 13,...	Tetracainhydrochlorid	1607031-01	1
Sanacorp/EuRho	Tetracainhydrochlorid	18060604	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1207001-02	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1303012-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1409026-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	15/AKD1	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341318	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	17G03-B07-341853	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1803001-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	19011903	2
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	1902015-01	1
Sanacorp	Tetracainhydrochlorid	20A17-F10	1
Sino Phyto	Tetracainhydrochlorid	12019816	1
Synopharm/Anzag	Tetracainhydrochlorid	2712Q-02039	1
VDl 26.09.14 12,00 euro	Tetracainhydrochlorid	1405026-01	1
Venkata NA / Gehe	Tetracainhydrochlorid	190119002	2
Venkata Narayana / Gehe	Tetracainhydrochlorid	1907007-01	1
Venkata/Noweda	Tetracainhydrochlorid	TH00602019	1
Venkata/Noweda	Tetracainhydrochlorid	TH0060219	1
Venkata/phoenix	Tetracainhydrochlorid	TH0100718	1

- 181 071 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 297 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracainhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	345	0	133 356
Typ B	0	620	0	146 054
Typ C	0	1630	27	181 071

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracainhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2609 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,0323 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,3705 % (> 98,1895 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20924	21845	7,40	216,97
21845	21845	0,00	216,95
22285	22285	0,00	215,34
22912	22912	0,00	215,44
23162	21845	7,51	215,36
23163	21845	8,78	214,75
23500	21845	7,03	216,22
24141	24141	0,00	211,25

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tetracyclinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20044-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tetracyclinhydrochlorid; Tetracyclini hydrochloridum; Tetracyclinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tetracyclinhydrochlorid	7	7	156

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Amitriptylinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Benzydaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Chlortetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ciprofloxacinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Clonidinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Diphenhydraminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Doxycyclinhyclat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ephedrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Isoxsuprinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ketaminhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Mepivacainhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Methacholiniumchlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxybutyninhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Papaverinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Phenylephrinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Pilocarpinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Promethazinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vancomycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chlortetracyclinhydrochlorid	55,15	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tetracyclinhydro…	13201303	21427	60	20130807
Caelo	Tetracyclinhydro…	13201303	21428	60	20130807
Caelo	Tetracyclinhydro…	161167	22468	60	20160504*
Caelo	Tetracyclinhydro…	15230712	22833	40	20150819
Euro OTC	Tetracyclinhydro…	1302012-01	21079	40	1411585
Euro OTC	Tetracyclinhydro…	1506012	21835	60	20150707*
Euro OTC	Tetracyclinhydro…	2004023	25279	40	20200721*
Euro OTC	Tetracyclinhydro…	2103015	25686	50	20210525*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 133 291 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 400 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 7 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	172858	23847	40
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	181986	24256	40
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	183083	24394	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	22545	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020	23691	30
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031	24450	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2203017	26099	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2004023	25279SI†	40
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2103015	25686SI†	50
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2203017	26099SI	40

- 146 274 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 772 Spektren von 389 *Apo-Ident*-Kunden aus 160 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 155 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Aliance am 10.03.2014	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
Alliance Health 22.08.2…	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Anzag/euRho	Tetracyclinhydrochlorid		1
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	1
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	2
Bombastus	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1017A-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	103201301	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	111002901	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1160117	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1204039	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138104	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12138106	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353602	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353603	6

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353609	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353612	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	12353613	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201302	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13201309	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	13L10B02296956	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080605	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14080606	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364601	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364612	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364614	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14364616	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-313591	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	151018-61	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230707	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230711	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230714	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230715	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230717	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	15230720	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1611617	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116701	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116704	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	6
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116708	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116709	5
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116714	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116715	6
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116720	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	16116721	9
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	166116709	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	170602001	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	5
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	172855809	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285801	12
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285802	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285803	9
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285808	8
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	17285809	5
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1811031/01	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198602	7
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198603	9
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198604	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198608	12
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18198612	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18300213	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308302	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308303	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308305	9
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308306	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308313	4
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	18308314	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	192021003	10
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	192021004	8
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	192021008	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	192021011	18
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20001708003	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20001708004	5
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20001708005	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2000178003	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20003996002	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20003996003	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20003996004	2
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20003996006	3
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20003996010	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	20003996011	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2714U-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	2883	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	3314	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	3341	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4012Q-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4117I-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	4315I-02378	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	5091202	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	8682	1
Caelo	Tetracyclinhydrochlorid	9248704	1
Caesar & Lorenz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	18308312	1
Caesar & Lorenz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	20001708005	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Tetracyclinhydrochlorid	18308306	1
Caesar & Loretz GmbH /E	Tetracyclinhydrochlorid	18308305	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Tetracyclinhydrochlorid	18308302	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Tetracyclinhydrochlorid	18198612	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Tetracyclinhydrochlorid	18308313	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Tetracyclinhydrochlorid	20001708004	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	18198612	2
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	18308303	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	18308305	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	18308306	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	18308313	2
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	192021008	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	192021011	5
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	20001708005	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	20003996004	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	20003996006	1
Caesar & Loretz GmbH	Tetracyclinhydrochlorid	20003996010	1
Celo/Kehr	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
EuRho / 107	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	1
EuRho/AHD	Tetracyclinhydrochlorid		1
Eurho/Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	1
EuRho/Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	2004023-01	1
Eurho/Phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	2
EuRho/Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	2004023-01	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	1
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	2
EuRho	Tetracyclinhydrochlorid	2004023-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	100518-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1103003-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	12040390	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	5
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	120403902	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	11
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	7
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-02	15
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	13042015C	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140203001	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	8
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	8
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	140410-62	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	14120007-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	141200701	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	11
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	11
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	150601201	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	28
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02Eur	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	151018-61	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160302	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026_01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160302601	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	39
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	160621TCH	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	170602001	3
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	61
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-02	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	17060201-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	180306T/1412007-03	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	181103101	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	72
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-02	4
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	20004023-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2004023	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	200402301	2
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2004023-01	27
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2004023-02	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21031702	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	21111404	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	22(1706020-01)	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	2301001	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	27101708	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	28021315	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	29052001	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	411682	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	80111031-01	1
Euro OTC	Tetracyclinhydrochlorid	RetestCharge20219/3	1
Euro OTG/ AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
EUro/AHD	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
Euro/Anzag	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Euro/Jenne	Tetracyclinhydrochlorid	2004023-01	2
EuRo/Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
EuRo/Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
euro/phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	2
Euro/Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRoh/ Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	1811031	1
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-01	1
Europharm/Otto	Tetracyclinhydrochlorid	1204039-02	3
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12E10-N05	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	12J15-N05	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13201301	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13F17-N03	4
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13J22-N04	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294454	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	13L10-B02-294455	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-02	2
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-299498	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303911	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-303912	7
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-311707	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-B05-314870	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	14H06-Bo5-303912	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	1
Fagron	Tetracyclinhydrochlorid	18308305	1
Fargon/Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	1
Gatt-Koller	Tetracyclinhydrochlorid	1700729	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	1110029-01	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	15230703	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	16116706	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
GEHE	Tetracyclinhydrochlorid	18198612	1
Gehe	Tetracyclinhydrochlorid	2004023-01	1
Hoff/ Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	14364604	1
Ichthyol/Phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Ichthyol-Gesellschaft	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	1
Jenne	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-02	1
Jenne	Tetracyclinhydrochlorid	18198602	1
Kehr.22.04.2020	Tetracyclinhydrochlorid	192021004	1
Ningxia Qiyuan Pharmace…	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	1
ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-01	1
Ningxia	Tetracyclinhydrochlorid	1603026-01	3
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	13201307	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1412007-03	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	1506012-01	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	17285801	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	17285802	1
Noweda	Tetracyclinhydrochlorid	18198603	1
Ph.Eur/Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	1811031-01	1
Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	170602001	3
Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	18198612	1
Phoenix	Tetracyclinhydrochlorid	3428	1
Phönix Gotha	Tetracyclinhydrochlorid	1302012-01	1
PHÖNIX	Tetracyclinhydrochlorid	16116721	1
Phönix	Tetracyclinhydrochlorid	1706020-01	1
PHÖNIX	Tetracyclinhydrochlorid	192021004	1
Röntgen	Tetracyclinhydrochlorid	17285801	1
s. Protokol	Tetracyclinhydrochlorid		1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	100403401	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	1402030-01	1
Sanacorp	Tetracyclinhydrochlorid	192021011	1

- 181 956 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 466 Chargen von 712 weiteren Substan-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tetracyclinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	133 291
Typ B	0	400	0	146 274
Typ C	0	768	4	181 956

Die Substanz/Substanzgruppe *Tetracyclinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,4819 % (> 99,0933 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21079	21079	0,00	144,70
21427	21835	11,77	116,71
21428	21835	8,47	105,79
21835	21835	0,00	93,54
22468	22468	0,00	238,63
22833	25686	9,04	160,08
25279	25279	0,00	178,42
25686	25686	0,00	147,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Thalidomid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21552-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thalidomid; Thalidomidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Thalidomid	4	3	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 14

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dequaliniumchlorid	101,80	–
⋮	⋮	⋮
Propranololhydrochlorid	>50	28,65
Atropinsulfat	>50	69,44
Mometasonfuroat, mikronisiert	>50	103,12
Phenytoin	>50	128,57
Saccharin-Natrium	>50	138,88
Chinolingelb	>50	229,60
Kaliumsorbat	>50	247,60
Hydrocortison	>50	340,71
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig	>50	344,10
Calciumorotat-Dihydrat	>50	428,37
Aescin, wasserlöslich	>50	664,35

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thalidomid	15276711	22880	40	1704508
Caelo	Thalidomid	182496	24399	40	20181022*
Fagron	Thalidomid	14E27B04295348	21552	60	1503608
Fagron	Thalidomid	15A13-B01-312230	22882	40	1704509

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 180 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 521 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Thalidomid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thalidomid	13395704	21739	60
Caelo	Thalidomid	162703	22774	40
Caelo	Thalidomid	172100	23684	40

- 146 534 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thalidomid	20081504	1
Fagron	Thalidomid	13K20-N01	1
Fagron	Thalidomid	14E27-B04-299297	1

- 182 725 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thalidomid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	180	0	133 521
Typ B	0	140	0	146 534
Typ C	0	3	0	182 725

Die Substanz/Substanzgruppe *Thalidomid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,6667 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9002 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21552	21552	0,00	230,46
22880	22880	0,00	291,52
22882	22882	0,00	299,15
24399	24399	0,00	216,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Theophyllin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20723-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin; Theophyllinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Theophyllin	3	2	10

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Theophyllin-Ethylendiamin	Validierung mit Typ B-Spektren
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Midazolamhydrochlorid	108,57	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Theophyllin	12166316	20723	40	1402055
Caelo	Theophyllin	12341101	21740	60	20121115
Caelo	Theophyllin	192563	24902	40	20191120*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 140 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 561 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin	15203018	23253	40
Caelo	Theophyllin	171962	23854	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 17 *Apo-Ident*-Kunden aus 11 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Theophyllin	12166305	2
Caelo	Theophyllin	12166306	1
Caelo	Theophyllin	12166311	1
Caelo	Theophyllin	12166312	3
Caelo	Theophyllin	12166315	1
Caelo	Theophyllin	12341101	2
Caelo	Theophyllin	12341104	1
Caelo	Theophyllin	15203010	1
Caelo	Theophyllin	17196203	2
Caelo	Theophyllin	18097508	1
Caesar & Loretz GmbH	Theophyllin	21000106001	1
Caesar&loretz,Phoenix	Theophyllin	12166315	1
Caeser und Loretz GmbH	Theophyllin	18097508	1
Noweda	Theophyllin	12166305	1

- 182 709 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 610 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	140	0	133 561
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	19	0	182 709

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20723	20723	0,00	257,56
21740	20723	16,73	271,81
24902	24902	0,00	256,37

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20831-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat; Theophyllinum aethylendiaminum hydricum; Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat	7	3	2

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Theophyllin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 12

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycin	105,69	–
⋮	⋮	⋮
Clioquinol	>50	33,31
Mesalazin	>50	45,96
Miconazolnitrat	>50	49,90
Nicotinsäure	>50	115,65

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* sind folgende Proben eingegangen:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Theophyllin-Ethy…	12145301	20831	40	20120628
Caelo	Theophyllin-Ethy…	12363708	20992	40	20130116
Caelo	Theophyllin-Ethy…	13268609	21549	40	1412133
Caelo	Theophyllin-Ethy…	15380302	22589	40	20160211
Caelo	Theophyllin-Ethy…	17073707	23564	30	20170323
Caelo	Theophyllin-Ethy…	192220	24903	40	20191204*
Caelo	Theophyllin-Ethy…	20004052	25510	40	20201201

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 270 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 431 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	172999	23823	40
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	182738	24383	40
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	22000118006	25974	40
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	22000118006	25974SI	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 544 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM / Phoenix	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	KNC0896J14	1
Caelo	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	15380302	1
Caesar & Loretz GmbH	Theophyllin-Ethylendiamin-Hy…	20003320003	1

- 182 725 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	270	0	133 431
Typ B	0	130	0	146 544
Typ C	0	3	0	182 725

Die Substanz/Substanzgruppe *Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,7778 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,3846 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9002 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20831	21549	9,76	143,08
20992	21549	5,73	141,95
21549	21549	0,00	140,61
22589	24903	7,61	147,24
23564	24903	9,64	149,83
24903	24903	0,00	146,16
25510	21549	14,69	147,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Thiaminchloridhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20566-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thiaminchloridhydrochlorid; Thiamini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Thiaminchloridhydrochlorid	8	5	33

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Menthol	105,01	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Thiaminchloridhy…	14069502	21478	60	20140321
Caelo	Thiaminchloridhy…	14069502	21511	60	8986
Caelo	Thiaminchloridhy…	160156	22477	60	20160316*
Caelo	Thiaminchloridhy…	192567	25095	40	20191216*
Caelo	Thiaminchloridhy…	20001173	25193	40	20200724*
Euro OTC	Thiaminchloridhy…	1211008-02	21647	60	20121122
Euro OTC	Thiaminchloridhy…	1612004	22919	40	20170117*
Euro OTC	Thiaminchloridhy…	2004007	25274	40	20200618*
Euro OTC	Thiaminchloridhy…	2007034	25332	40	20200909*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid-*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 261 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 205 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid-*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	170976	23368	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1705034	23439	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1712013	23911	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1807001	24146	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	2201045	25961	40
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	2201045	25961SI	5

- 146 469 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 47 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid.*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 33 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid		1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11061401	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371309	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371313	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	11371319	3
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12091407	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	13296610	4
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	14069502	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15003201	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199009	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15199099	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	15269613	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	16015607	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	16015609	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	17097602	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	171201301	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	18163717	2
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	20001173002	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	4071402	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	5122	1
Caelo	Thiaminchloridhydrochlorid	8121405	1
Caesar & Loretz GmbH	Thiaminchloridhydrochlorid	18163705	1
Caesar & Loretz GmbH	Thiaminchloridhydrochlorid	18163709	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1211008-01	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	161200401	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1705034-01	2
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1712013-01	1
Euro OTC	Thiaminchloridhydrochlorid	1807001-01	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	10111401	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	13E22-No8	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	17F23-B02-340810	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	190115006	1
Fagron	Thiaminchloridhydrochlorid	20A13-B08-196821	1
Finze	Thiaminchloridhydrochlorid	9216114	1
Jiangxi Tianxin	Thiaminchloridhydrochlorid	1807001-01	1
Sanacorp	Thiaminchloridhydrochlorid	12340712	1

- 182 681 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 587 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiaminchloridhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	205	0	146 469
Typ C	0	47	0	182 681

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Thiaminchloridhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0732 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 87,2340 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21478	25274	11,44	172,72
21511	21511	0,00	180,66
21647	22477	10,55	189,96
22477	22477	0,00	200,14
22919	22919	0,00	179,91
25095	25095	0,00	179,10
25193	25193	0,00	185,16
25274	25274	0,00	176,00
25332	25332	0,00	168,32

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Thiomersal**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20702-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thiomersal; Thiomersalum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Thiomersal	2	1	6

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumbenzoat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Omeprazol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prilocainhydrochlorid	109,51	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Thiomersal	172173	23679	30	20170919*
Fagron	Thiomersal	11K01-N03	20702	40	1401417

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 70 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 133 631 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Thiomersal*.

- 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	Thiomersal	193090	25198	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Thiomersal*.

- 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.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Spektren
Caelo	Thiomersal	10296413	1
Caelo	Thiomersal	20004306003	1
Caelo	Thiomersal	21051507	1
Caesar & Loretz GmbH	Thiomersal	12275218	1
Fagron	Thiomersal		1
Fagron	Thiomersal	12F19-N11	1
Fagron	Thiomersal	12J17-N02	1

- 182 721 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 614 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thiomersal* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	70	0	133 631
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	7	0	182 721

Die Substanz/Substanzgruppe *Thiomersal* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 91,4286 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9000 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20702	20702	0,00	131,76
23679	23679	0,00	136,61

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Threonin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20734-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Threonin; L-Threonin; Threoninum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Threonin	6	6	3

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Threonin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid	79,18	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Threonin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Threonin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Threonin	1210027-01	21033	40	1403152
Euro OTC	Threonin	1210027-01	22319	60	20121108
Euro OTC	Threonin	1601031	22378	40	20160225*
Euro OTC	Threonin	1909003	24850	40	20190913*
Euro OTC	Threonin	2004005	25145	40	20200506*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Threonin	2011021	25468	40	20201210*
Fagron	Threonin	12H02-N03	20734	40	1402580

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Threonin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 250 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Threonin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 6 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Threonin	1606019	22679	40
Euro OTC	Threonin	1609014	22792	40
Euro OTC	Threonin	1703035	23158	40
Euro OTC	Threonin	1711010	23738	40
Euro OTC	Threonin	1811030	24417	40
Euro OTC	Threonin	2201020	25946	40
Euro OTC	Threonin	2201020	25946SI	10

- 146 424 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Threonin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Threonin	1606019-02	1
Euro OTC	Threonin	1811030-01	1
Fargon	Threonin	2114720407	1

- 182 725 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Threonin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Threonin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	250	0	146 424
Typ C	0	3	0	182 725

Die Substanz/Substanzgruppe *Threonin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,6000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9002 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20734	20734	0,00	142,32
21033	21033	0,00	145,44
22319	25468	10,40	144,04
22378	22378	0,00	139,21
24850	24850	0,00	140,61
25145	25145	0,00	144,15
25468	25468	0,00	143,12

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Thymol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20003-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Thymol; Thymolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Thymol	7	5	69

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Thymol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Menthol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Menthol	84,32	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Thymol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Thymol	14025805	21469	60	20140127
Caelo	Thymol	16144101	23160	40	20160606
Caelo	Thymol	173407	23837	40	20180110*
Caelo	Thymol	21000880	25650	40	20210401*
Euro OTC	Thymol	1312022-02	21639	60	20131219
Euro OTC	Thymol	1510004	21943	60	20151016*
Fagron	Thymol	15H13-B05-328912	23499	40	20151118

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 340 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 361 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Thymol	181424	24231	40
Caelo	Thymol	190342	24552	40
Caelo	Thymol	21002863	25862	50
Euro OTC	Thymol	1710037	23773	40
Euro OTC	Thymol	1808014	24299	40

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 184 Spektren von 142 *Apo-Ident*-Kunden aus 72 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Thymol*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 69 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Thymol	14025802	1
ACM / Herba	Thymol	KNC1166J14	1
apo-ident	Thymol	1808014-01	1
Caelo	Thymol	11178718	1
Caelo	Thymol	11358607	2
Caelo	Thymol	11358608	1
Caelo	Thymol	11358616	2
Caelo	Thymol	13147502	2
Caelo	Thymol	13288802	4
Caelo	Thymol	13288806	1
Caelo	Thymol	14025802	2
Caelo	Thymol	14025805	1
Caelo	Thymol	14025807	1
Caelo	Thymol	14025809	2
Caelo	Thymol	14025815	1
Caelo	Thymol	14025816	1
Caelo	Thymol	14302401	1
Caelo	Thymol	14310601	1
Caelo	Thymol	14310605	1
Caelo	Thymol	15130101	2
Caelo	Thymol	15130106	3
Caelo	Thymol	15362901	5
Caelo	Thymol	15362908	3
Caelo	Thymol	16144101	5
Caelo	Thymol	16144105	7
Caelo	Thymol	16144108	7
Caelo	Thymol	161441108	1
Caelo	Thymol	1730711	1
Caelo	Thymol	17324203	4
Caelo	Thymol	17340708	1
Caelo	Thymol	17340711	6
Caelo	Thymol	17340716	1
Caelo	Thymol	18221907	1
Caelo	Thymol	19034203	5
Caelo	Thymol	19034205	3
Caelo	Thymol	19061303	1
Caelo	Thymol	192437003	2
Caelo	Thymol	19243701	7
Caelo	Thymol	20001482001	4
Caelo	Thymol	20001482003	2
Caelo	Thymol	20003672006	4
Caelo	Thymol	20003672007	2
Caelo	Thymol	2031503	1
Caelo	Thymol	2100088002	1
Caelo	Thymol	21042	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Thymol	19034205	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Thymol	19034203	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Thymol	18221907	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	16144101	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	17340716	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	19034203	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	19034205	1
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	19243701	3
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	20003672003	2
Caesar & Loretz GmbH	Thymol	20003672006	2
Caesar § Lorenz GmbH	Thymol	13288806	1
Ebert & Jacobi 02.08...	Thymol	15362901	1
Euro OTC	Thymol	1107021-01	1
Euro OTC	Thymol	11358603	1
Euro OTC	Thymol	1202028-01	1
Euro OTC	Thymol	1312022-01	1
Euro OTC	Thymol	1410007-01	5
Euro OTC	Thymol	15100004-03	1
Euro OTC	Thymol	1510004-01	2
Euro OTC	Thymol	1510004-02	9
Euro OTC	Thymol	1510004-03	1
Euro OTC	Thymol	1710037-01	4
Euro OTC	Thymol	1808014-01	3
Euro OTC	Thymol	20151012-1	1
Euro/ Phönix	Thymol	1510004-02	1
Euro/Phönix	Thymol	180801401	1
Fagron	Thymol	12B06-N11	1
Fagron	Thymol	12E30-N11	1
Fagron	Thymol	12H29-N02	2
Fagron	Thymol	12K01-N02	2
Fagron	Thymol	12M29-N02	1
Fagron	Thymol	713575	1
Fagron	Thymol	8G23-N09	1
Frey+Lau GmbH/Phönix	Thymol	1312022-01	1
Gehe Kassel	Thymol	1312022-01	1
gehe	Thymol	1808014-01	1
Gehe	Thymol	19243701	1
L12	Thymol	15172002	1
L30	Thymol	1510004-03	1
Noweda	Thymol	12k01-no2	1
Noweda	Thymol	16144105	1
Noweda	Thymol	20003750007	1
PHOENIX 26.03.2014	Thymol	14025802	2
Phoenix	Thymol	19034205	1
Phoenix	Thymol	20001482003	1
Phönix	Thymol	11358610	1
Phönix	Thymol	1510004-01	1
Sanacorp	Thymol	1135816	1
Sanacorp	Thymol	9E14-N16	1
xxxxx	Thymol		1
xxxxx	Thymol	RT1211	1

- 182 544 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 550 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Thymol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	340	0	133 361
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	184	0	182 544

Die Substanz/Substanzgruppe *Thymol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,2353 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 96,7391 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21469	23837	13,94	128,87
21639	23837	10,91	128,75
21943	21943	0,00	133,29
23160	23837	17,33	128,67
23499	23837	7,24	130,09
23837	23837	0,00	129,10
25650	25650	0,00	128,46

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tobramycinsulfat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20951-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tobramycinsulfat; Tobramycini sulfas; Tobramycinum sulfuricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tobramycinsulfat	13	3	13

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Erythromycinestolat	Validierung mit Typ B-Spektren
Gentamicinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Neomycinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tobramycin	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Neomycinsulfat	53,51	56,52
⋮	⋮	⋮
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	85,84
Zinkgluconat	>50	86,19
Riboflavinphosphat-Natrium	>50	90,16
Gentamicinsulfat	>50	125,63
Magnesiumcitrat	>50	134,24
Carbomer 35000 / 50000	>50	138,08
Natriumtetraborat	>50	480,43
Finasterid	>50	1386,73

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Audor Pharma	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	22393	40	1608462
Audor Pharma	Tobramycinsulfat	AP15061047002T	23502	40	20160322
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1301011-02	21624	60	1508071
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832	60	8963
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240	60	9202
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252	60	20151208*
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1807045	24321	40	20180917*
Euro OTC	Tobramycinsulfat	2001010	25100	40	20200113*
Euro OTC	Tobramycinsulfat	2202013	26045	40	20220324*
Fagron	Tobramycinsulfat	12G03-N03	20951	40	1404541
Fagron	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	22359	45	20150928
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-336397	23515	40	1801385
Fagron	Tobramycinsulfat	20H13-F05-373631	25506	40	2105375
Fagron	Tobramycinsulfat	20F18-F05-376114	25507	40	2105376

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 645 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 13 verschiedenen Chargen.

- 133 056 Spektren aus insgesamt 2456 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 310 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1710029	23870	40
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1910008	25085	40
Fagron	Tobramycinsulfat	20A14-F02-368920	25184	40
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	21832SI†	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035-01	22240SI†	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1510035	22252SI†	60
Euro OTC	Tobramycinsulfat	2202013	26045SI†	10

- 146 364 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 10 *Apo-Ident*-Kunden aus 16 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat*.

- 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
EuRho/VDL01	Tobramycinsulfat	1710029-01	1
Euro OCT/Noweda	Tobramycinsulfat	1510035-01	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1505015-01	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	15I17-B04-315697	1
Euro OTC	Tobramycinsulfat	1807045-01	3
Fagron	Tobramycinsulfat	13H09-N09	1
Fagron	Tobramycinsulfat	15/17-B04-315697	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16b-03-319433	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03	4
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-317988	2
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-319433	1
Fagron	Tobramycinsulfat	16B05-B03-330974	2
Fagron	Tobramycinsulfat	17E05-B03-338122	2
Fagron	Tobramycinsulfat	17J12-B04-341324	1
Fagron	Tobramycinsulfat	20A14-F02-368920	2
PHOENIX 31.01.2014	Tobramycinsulfat	1202006-01	1

- 182 703 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 605 Chargen von 712 weiteren Substan-

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

zen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tobramycinsulfat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	645	0	133 056
Typ B	0	291	19	146 364
Typ C	0	24	1	182 703

Die Substanz/Substanzgruppe *Tobramycinsulfat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0698 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	93,8710 % (> 92,9032 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,0000 % (> 84,0000 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20951	20951	0,00	111,78
21624	21624	0,00	96,02
21832	21832	0,00	90,25
22240	22240	0,00	121,26
22252	22252	0,00	89,25
22359	23515	20,30	102,47
22393	22393	0,00	55,18
23502	25100	15,54	70,10
23515	23515	0,00	99,35
24321	24321	0,00	70,89

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
25100	25100	0,00	84,48
25506	25506	0,00	173,78
25507	25507	0,00	163,35
26045	26045	0,00	104,52

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tosylchloramid-Natrium**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20133-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tosylchloramid-Natrium; Chloramin-T; Chloraminum; Tosylchloramidum natricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tosylchloramid-Natrium	4	2	34

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Saccharin-Natrium	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	66,36	–
⋮	⋮	⋮
Riboflavin	>50	26,21
Polymyxin-B-sulfat	>50	48,55
Scopolaminhydrobromid	>50	58,99
Bacitracin	>50	65,65
Cyanocobalamin	>50	67,10
Colistinsulfat	>50	72,22
Amphotericin B	>50	88,13
Calciumpantothenat	>50	103,78
Estradiol-Hemihydrat	>50	119,42
Calciumglycerophosphat	>50	133,47
Triamcinolon, mikronisiert	>50	140,74
Natriumhyaluronat	>50	152,68
Estriol	>50	154,95
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	165,62
Methylcobalamin	>50	180,37
Nystatin	>50	191,56
Gelatine, weiß	>50	200,46
Selenhefe	>50	200,83
Oxalsäure	>50	209,27

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
SyrSpend® SF Alka	>50	212,78
Reisstärke	>50	225,29
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	274,58
Fructose	>50	317,90
Maisstärke	>50	364,71
Weizenstärke	>50	365,12
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	384,10
Kartoffelstärke	>50	387,33
SyrSpend® SF pH4	>50	403,71

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tosylchloramid-N...	13103201	20864	40	20130424
Caelo	Tosylchloramid-N...	13361602	21115	40	1407634
Caelo	Tosylchloramid-N...	16236603	23562	40	20160819
Caelo	Tosylchloramid-N...	172265	24238	40	20170906*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 133 541 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Tosylchloramid-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	21480	60
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	162366	22773	40

- 146 574 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 88 Spektren von 54 *Apo-Ident*-Kunden aus 35 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 34 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	11116708	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12277005	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323605	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323606	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323607	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	12323609	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	1310206	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103206	8
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103207	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13103210	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361606	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	13361607	6
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	14183509	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15039603	4
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15183905	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370501	5
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	15370505	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603	10
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236603/1180117	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	16236611	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17061503	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17061511	1
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17226502	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	17226503	3
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	71051187	2
Caelo	Tosylchloramid-Natrium	72215377	2
Caeolo	Tosylchloramid-Natrium	16236607	1
EuRho	Tosylchloramid-Natrium	133610607	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	11L08-N04	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14B27-B03-291967	1
Fagron	Tosylchloramid-Natrium	14L12-B01-301915	1
Hydra International Ltd	Tosylchloramid-Natrium	91020132	1
L10	Tosylchloramid-Natrium	16236607	2
Lysoform	Tosylchloramid-Natrium	K-09-2019	1
Sanacorp	Tosylchloramid-Natrium	12H09-N01	1
Taoasis	Tosylchloramid-Natrium	1623607	1

- 182 640 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 587 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tosylchloramid-Natrium* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	100	0	146 574
Typ C	0	88	0	182 640

Die Substanz/Substanzgruppe *Tosylchloramid-Natrium* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 94,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 93,1818 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20864	21115	21,16	150,76
21115	21115	0,00	142,90
23562	21115	16,99	148,93
24238	24238	0,00	149,81

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tranexamsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20397-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tranexamsäure; Acidum tranexamicum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tranexamsäure	7	4	37

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Citronensäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Ofloxacin	91,57	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1508016MT	23504	40	20170224
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1803027MT	24708	40	20180430
Euro OTC	Tranexamsäure	2002005	25078	40	20200219*
Euro OTC	Tranexamsäure	2001034	25099	40	20200218*
Fagron	Tranexamsäure	14C21-B08-292225	21654	60	AR-17-FG-016394-01
Fagron	Tranexamsäure	14L15-B06-3000036	21727	60	AR-15-FG-008937-02
Fagron	Tranexamsäure	20H24-F02-373687	25586	40	20200923

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Tranexamsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tranexamsäure	2006030	25247	40
Euro OTC	Tranexamsäure	2203031	26098	40
Fagron	Tranexamsäure	16E31-B07-331591	23503	50
Fagron	Tranexamsäure	21B05-F03-377271	25745	50
Euro OTC	Tranexamsäure	2203031	26098SI	20
Fagron	Tranexamsäure	16E31-B07-331591	23505	40

- 146 434 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 73 Spektren von 52 *Apo-Ident*-Kunden aus 42 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 37 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Tranexamsäure	1508016MT	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1508016MT	3
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1611013MT	4
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX17112011MT	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1712011MT	8
Audor Pharma	Tranexamsäure	ApX1803027MT	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	APX1803027MT	5
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1611013M	2
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1706014M	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1712011M	1
Audor Pharma	Tranexamsäure	X1803027M	1
Caelo	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Caelo	Tranexamsäure	18/25-B05-354991	1
Caelo	Tranexamsäure	18A17-B05-345037	1
Caelo	Tranexamsäure	2006030-02	1
Caelo	Tranexamsäure	APX1712011MT	1
Euro OTC	Tranexamsäure	2002005-01	1
Euro OTC	Tranexamsäure	2006030-01	3
Euro OTC	Tranexamsäure	TXAA200005	1
Fagron	Tranexamsäure	1197-18-8	1
Fagron	Tranexamsäure	12D11-N02	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	13D08-N240002/40	1
Fagron	Tranexamsäure	13Do8-N24	1
Fagron	Tranexamsäure	13G24-N21	1
Fagron	Tranexamsäure	13K08-B04-287966	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04	1
Fagron	Tranexamsäure	15J29-B04-312372	1
Fagron	Tranexamsäure	16B03-B02-319617	2
Fagron	Tranexamsäure	16J29-B04-312372	1
Fagron	Tranexamsäure	18A17-B05-345037	1
Fagron	Tranexamsäure	18A17-B05-345038	1
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01	1
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01-351691	3
Fagron	Tranexamsäure	18F20-B01-351693	1
Fagron	Tranexamsäure	18J25-B05	1
Fagron	Tranexamsäure	18J25-B05-354991	4
Fagron	Tranexamsäure	20H24-F02	1
Fagron	Tranexamsäure	20H24-F02-373687	2
Fagron	Tranexamsäure	5041804	1
Fagron	Tranexamsäure	F02-3736807	1
Fagron	Tranexamsäure	X1712011M	1
Fagron	Tranexamsäure	X19D25-B01-361249	1
Noweda	Tranexamsäure	18a17-b05-345037	1
Sanacorp	Tranexamsäure	16E31-B07-331591	1
Sanacorp	Tranexamsäure	2002005-02	1
Sanacorp	Tranexamsäure	2006030-01	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 182 655 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 580 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tranexamsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	240	0	146 434
Typ C	0	70	3	182 655

Die Substanz/Substanzgruppe *Tranexamsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	95,8904 % (> 91,7808 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21654	21654	0,00	126,47
21727	21727	0,00	111,92
23504	25099	4,09	111,72
24708	25099	4,30	117,06
25078	25078	0,00	110,37
25099	25099	0,00	114,62
25586	25078	9,48	119,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tretinoin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20474-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tretinoin; Tretinoinum; Vitamin-A-Säure

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tretinoin	6	14	288

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mepivacainhydrochlorid	75,83	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Tretinoin	15028403	21757	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15028403	21757SI	60	1507086
Caelo	Tretinoin	15239503	21878	60	20150717
Caelo	Tretinoin	15239503	21878SI	60	20150717
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747	60	1507085
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	21747SI	60	1507085
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940	60	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1510007	21940SI	60	20151102*
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574	40	20160603*
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936	40	20150619
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	22936SI	40	20150619

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 600 Spektren von 11 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 101 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1140 Spektren von 29 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Tretinoin	162915	22779	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251	40
Caelo	Tretinoin	181674	24258	40
Caelo	Tretinoin	21003311002	25972	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061	40
Euro OTC	Tretinoin	1901001	24456	40
Euro OTC	Tretinoin	1907014	24855	40
Euro OTC	Tretinoin	2004014	25283	40
Euro OTC	Tretinoin	2106017	25779	40
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-358547	24824	40
Caelo	Tretinoin	162915	22779SI	40
Caelo	Tretinoin	162171	22780SI	40
Caelo	Tretinoin	172731	23680SI	40
Caelo	Tretinoin	173057	23843SI	40
Caelo	Tretinoin	181673	24251SI	20
Caelo	Tretinoin	181674	24258SI	40
Caelo	Tretinoin	21003311002	25972SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1604059	22574SI†	40
Euro OTC	Tretinoin	1612010	22911SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1804005	24061SI	40
Euro OTC	Tretinoin	1901001	24456SI	40

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	1907014	24855SI	40
Euro OTC	Tretinoin	2004014	25283SI	40
Euro OTC	Tretinoin	2106017	25779SI	40
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-358547	24824SI	40

- 145 534 Spektren aus insgesamt 2906 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1229 Spektren von 554 *Apo-Ident*-Kunden aus 295 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 287 Chargen, 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	Tretinoin	16070002	1
AHD	Tretinoin	1901001-01	1
AHD	Tretinoin	1907014-02	1
Allianz Healthcare	Tretinoin	1907014-01	1
Anzag/Henry Lamotte	Tretinoin	15078303	1
Anzag	Tretinoin	14L24B01303157	1
Anzag	Tretinoin	15078305	1
Apo Ident/ Noweda	Tretinoin	1804005-01	1
apo-ident	Tretinoin	1804005-01	1
BASF / Phönix	Tretinoin	1604059-02	1
BASF/Phönix	Tretinoin	1304028-02	2
BASF	Tretinoin	1402007-03	1
Bombastus	Tretinoin	1402007-03	1
Caelo	Tretinoin		1
Caelo	Tretinoin	1109014-02	1
Caelo	Tretinoin	11225504	1
Caelo	Tretinoin	11225506	1
Caelo	Tretinoin	11225511	1
Caelo	Tretinoin	11284703	1
Caelo	Tretinoin	12023302	9
Caelo	Tretinoin	12023303	1
Caelo	Tretinoin	12023309	1
Caelo	Tretinoin	12102902	1
Caelo	Tretinoin	12102903	2
Caelo	Tretinoin	12102904	2
Caelo	Tretinoin	12320201	2
Caelo	Tretinoin	12320203	2

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	12320204	1
Caelo	Tretinoin	12320205	5
Caelo	Tretinoin	12320207	1
Caelo	Tretinoin	12320209	6
Caelo	Tretinoin	12320301	1
Caelo	Tretinoin	12320303	1
Caelo	Tretinoin	12367101	2
Caelo	Tretinoin	12367103	2
Caelo	Tretinoin	12367104	1
Caelo	Tretinoin	12959AX20	1
Caelo	Tretinoin	12D05-N08	1
Caelo	Tretinoin	12I06-N01	1
Caelo	Tretinoin	1304028-02	3
Caelo	Tretinoin	131950002	1
Caelo	Tretinoin	13195002	14
Caelo	Tretinoin	13195003	1
Caelo	Tretinoin	13195008	1
Caelo	Tretinoin	13278101	1
Caelo	Tretinoin	13278102	4
Caelo	Tretinoin	13278104	2
Caelo	Tretinoin	13278105	2
Caelo	Tretinoin	13308003	1
Caelo	Tretinoin	13308004	4
Caelo	Tretinoin	13B05-B02-287360	1
Caelo	Tretinoin	14040504	5
Caelo	Tretinoin	14040507	1
Caelo	Tretinoin	14093502	4
Caelo	Tretinoin	14093503	1
Caelo	Tretinoin	1411016-01	2
Caelo	Tretinoin	14252702	4
Caelo	Tretinoin	14252706	2
Caelo	Tretinoin	14252710	2
Caelo	Tretinoin	14252801	1
Caelo	Tretinoin	1452802	1
Caelo	Tretinoin	14L24-B01-303157	2
Caelo	Tretinoin	15078301	1
Caelo	Tretinoin	15078302	2
Caelo	Tretinoin	15078303	2
Caelo	Tretinoin	15078305	2
Caelo	Tretinoin	15078307	3
Caelo	Tretinoin	15078308	1
Caelo	Tretinoin	151000701	1
Caelo	Tretinoin	1510007-02	2
Caelo	Tretinoin	1517E-02563	1
Caelo	Tretinoin	15239501	2
Caelo	Tretinoin	15239502	6
Caelo	Tretinoin	15239503	2
Caelo	Tretinoin	15437301	1
Caelo	Tretinoin	15437303	13
Caelo	Tretinoin	15F01-B06-308856	1
Caelo	Tretinoin	15H31-B01	1
Caelo	Tretinoin	160405901	1
Caelo	Tretinoin	1604059-02	1
Caelo	Tretinoin	16070001	1
Caelo	Tretinoin	16070002	2
Caelo	Tretinoin	16070003	1
Caelo	Tretinoin	1612010-01	4
Caelo	Tretinoin	1612010-02	2
Caelo	Tretinoin	16217107	1
Caelo	Tretinoin	16217108	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	16217112	2
Caelo	Tretinoin	16217120	1
Caelo	Tretinoin	16217122	3
Caelo	Tretinoin	16291502	6
Caelo	Tretinoin	16291503	7
Caelo	Tretinoin	16F14-B04	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04-324636	1
Caelo	Tretinoin	16F14-B04-326181	1
Caelo	Tretinoin	16K03-806328-388	1
Caelo	Tretinoin	17106101	4
Caelo	Tretinoin	17106102	13
Caelo	Tretinoin	171061025343	1
Caelo	Tretinoin	17106103	1
Caelo	Tretinoin	1723102	1
Caelo	Tretinoin	17273102	1
Caelo	Tretinoin	17273103	1
Caelo	Tretinoin	172773102	1
Caelo	Tretinoin	17305701	10
Caelo	Tretinoin	17305702	7
Caelo	Tretinoin	17305704	6
Caelo	Tretinoin	17305705	1
Caelo	Tretinoin	17305707	6
Caelo	Tretinoin	173057075597	1
Caelo	Tretinoin	17305708	1
Caelo	Tretinoin	17305709	2
Caelo	Tretinoin	17305710	2
Caelo	Tretinoin	17305711	1
Caelo	Tretinoin	17357001	11
Caelo	Tretinoin	17357002	7
Caelo	Tretinoin	17357004	1
Caelo	Tretinoin	17357005	2
Caelo	Tretinoin	17357007	6
Caelo	Tretinoin	17357008	4
Caelo	Tretinoin	17357009	5
Caelo	Tretinoin	1735707	1
Caelo	Tretinoin	17K01-B05-0005	1
Caelo	Tretinoin	17K01-B05-345784	1
Caelo	Tretinoin	1804005-01	9
Caelo	Tretinoin	18167301	3
Caelo	Tretinoin	18167301P-190314-2	1
Caelo	Tretinoin	18167302	8
Caelo	Tretinoin	18167307	4
Caelo	Tretinoin	18167309	20
Caelo	Tretinoin	18167401	6
Caelo	Tretinoin	18167402	4
Caelo	Tretinoin	18167403	2
Caelo	Tretinoin	18167405	2
Caelo	Tretinoin	18167407	1
Caelo	Tretinoin	18167408	1
Caelo	Tretinoin	18167409	3
Caelo	Tretinoin	18167410	3
Caelo	Tretinoin	1901001-01	4
Caelo	Tretinoin	1903084002	1
Caelo	Tretinoin	19050001	10
Caelo	Tretinoin	19050003	13
Caelo	Tretinoin	1907014-01	1
Caelo	Tretinoin	191001-01	1
Caelo	Tretinoin	19185802	3
Caelo	Tretinoin	19185803	3
Caelo	Tretinoin	19185805	10

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tretinoin	19185808	1
Caelo	Tretinoin	192571001	1
Caelo	Tretinoin	192571002	1
Caelo	Tretinoin	192571003	1
Caelo	Tretinoin	19257102	6
Caelo	Tretinoin	19257103	6
Caelo	Tretinoin	193084002	5
Caelo	Tretinoin	193084003	7
Caelo	Tretinoin	20000490001	3
Caelo	Tretinoin	20000490002	6
Caelo	Tretinoin	20000490005	4
Caelo	Tretinoin	20001881004	2
Caelo	Tretinoin	20004135001	6
Caelo	Tretinoin	20004135002	1
Caelo	Tretinoin	2004014-02	1
Caelo	Tretinoin	20120601	1
Caelo	Tretinoin	21000305002	3
Caelo	Tretinoin	21000305003	7
Caelo	Tretinoin	21000703001	2
Caelo	Tretinoin	21000703002	1
Caelo	Tretinoin	21000703004	2
Caelo	Tretinoin	21003311003	1
Caelo	Tretinoin	21004211003	1
Caelo	Tretinoin	3041302	1
Caelo	Tretinoin	5012I-02563	1
Caelo	Tretinoin	711212563	1
Caeol/Noweda	Tretinoin	15437303	1
Caesar & Loretz /Gehe	Tretinoin	193084003	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Tretinoin	12023302	1
Caesar & Loretz GmbH/al...	Tretinoin	19185802	1
Caesar & Loretz GmbH/Al...	Tretinoin	20000490001	1
Caesar & Loretz GmbH/gehe	Tretinoin	19257102	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Tretinoin	19185803	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Tretinoin	193084002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Tretinoin	21000302002	1
Caesar & Loretz GmbH/ph...	Tretinoin	21000305002	2
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	11225515	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	12320211	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	18167302	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	18167309	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	18167401	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	18167408	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	18167410	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19050001	2
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19050003	3
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19185801	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19185802	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19185803	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	192571001	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19257102	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	19257103	2
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	193084003	3
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	20000490001	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	20000490002	2
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	20000490005	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	21000305001	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	21000305003	3
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	21000703001	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	21003311003	1
Caesar & Loretz GmbH	Tretinoin	21003311004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Cealo/Phoenix	Tretinoin	19050003	1
cealo	Tretinoin	13195002	1
Ceasar & Lorenz	Tretinoin	19185805	2
Celo/Kehr	Tretinoin	16217122	1
Celo	Tretinoin	15437303	1
Eu Rho	Tretinoin	1612010-02	1
EURho/ Noweda	Tretinoin	1901001-01	1
EuRho/ Fiebig	Tretinoin	2004014-01	1
EuRho/ NOWEDA	Tretinoin	1804005-01	2
EuRho/Sanacorp	Tretinoin	130402802	1
EuRho/Spangro	Tretinoin	1901001-01	1
EuRho	Tretinoin	151007-01	1
EuRho	Tretinoin	1804005-01	1
EuRho	Tretinoin	1907014-01	1
EuRho	Tretinoin	190701402	1
EuRho	Tretinoin	1907014-02	1
EuRho	Tretinoin	2004014-02	4
Eurimpharm	Tretinoin	1411016-01	1
Euro OCT Pharma/Fiebig	Tretinoin	1604059-01	2
Euro OT/ Gehe	Tretinoin	1901001-01	2
Euro OTC	Tretinoin	1008021-02	1
Euro OTC	Tretinoin	10429AX21	1
Euro OTC	Tretinoin	1109014-02	2
Euro OTC	Tretinoin	12059AX20	2
Euro OTC	Tretinoin	12959AX20	3
Euro OTC	Tretinoin	130102802	1
Euro OTC	Tretinoin	1304028-01	7
Euro OTC	Tretinoin	130402802	1
Euro OTC	Tretinoin	1304028-02	4
Euro OTC	Tretinoin	13041028-01	1
Euro OTC	Tretinoin	140007-02	1
Euro OTC	Tretinoin	14020007-01	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007	1
Euro OTC	Tretinoin	140200701	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-01	5
Euro OTC	Tretinoin	1402007-02	9
Euro OTC	Tretinoin	140200703	1
Euro OTC	Tretinoin	1402007-03	3
Euro OTC	Tretinoin	14101602	1
Euro OTC	Tretinoin	1411016-01	11
Euro OTC	Tretinoin	141101602	1
Euro OTC	Tretinoin	1411016-02	11
Euro OTC	Tretinoin	141107602	1
Euro OTC	Tretinoin	151000	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-01	13
Euro OTC	Tretinoin	151000702	1
Euro OTC	Tretinoin	1510007-02	16
Euro OTC	Tretinoin	16004059-02	1
Euro OTC	Tretinoin	160405901	1
Euro OTC	Tretinoin	1604059-01	23
Euro OTC	Tretinoin	160405902	2
Euro OTC	Tretinoin	1604059-02	21
Euro OTC	Tretinoin	16052905	1
Euro OTC	Tretinoin	161201001	2
Euro OTC	Tretinoin	1612010-01	30
Euro OTC	Tretinoin	1612010-02	15
Euro OTC	Tretinoin	161210-01	1
Euro OTC	Tretinoin	162010-02	1
Euro OTC	Tretinoin	16217108	1
Euro OTC	Tretinoin	165070002	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Tretinoin	17273103	1
Euro OTC	Tretinoin	17357001	2
Euro OTC	Tretinoin	17Ko1-Bo5-345784	1
Euro OTC	Tretinoin	180400501	3
Euro OTC	Tretinoin	1804005-01	44
Euro OTC	Tretinoin	1804008-01	1
Euro OTC	Tretinoin	18062082	2
Euro OTC	Tretinoin	18167302	1
Euro OTC	Tretinoin	18167405	1
Euro OTC	Tretinoin	184005-01	1
Euro OTC	Tretinoin	18432003	3
Euro OTC	Tretinoin	18J30-B02-359836	1
Euro OTC	Tretinoin	190100-01	1
Euro OTC	Tretinoin	190100101	2
Euro OTC	Tretinoin	1901001-01	41
Euro OTC	Tretinoin	190100102	1
Euro OTC	Tretinoin	1901001-02	15
Euro OTC	Tretinoin	19042068	2
Euro OTC	Tretinoin	19042092	2
Euro OTC	Tretinoin	190701401	3
Euro OTC	Tretinoin	1907014-01	17
Euro OTC	Tretinoin	190701402	1
Euro OTC	Tretinoin	1907014-02	31
Euro OTC	Tretinoin	190714-02	1
Euro OTC	Tretinoin	2001014-02	2
Euro OTC	Tretinoin	2004014-01	19
Euro OTC	Tretinoin	2004014-02	17
Euro OTC	Tretinoin	20332110	1
Euro OTC	Tretinoin	2105017-01	1
Euro OTC	Tretinoin	2106017-01	4
Euro OTC	Tretinoin	2106017-02	1
Euro OTC	Tretinoin	30042014A	1
Euro OTC	Tretinoin	819081-16	1
Euro OTC	Tretinoin	99999999	1
Euro/Gehe	Tretinoin	1604059-01	1
Euro/Noweda	Tretinoin	1612010-01	1
Euro/Phoenix	Tretinoin	1901001-01	2
Euro/Phoenix	Tretinoin	1907014-01	1
Euro/Phönix	Tretinoin	18J30B02359836	1
Euro/Phönix	Tretinoin	1907014-01	1
Euro/Sanacorp	Tretinoin	1604059-02	1
Euro	Tretinoin	14111016-01	1
Fagron	Tretinoin	11K29-N01	1
Fagron	Tretinoin	12I06-N01	2
Fagron	Tretinoin	12l06-N01	1
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287360	4
Fagron	Tretinoin	13B05-B02-287361	2
Fagron	Tretinoin	13C11-N06	2
Fagron	Tretinoin	13D30N14	1
Fagron	Tretinoin	13D30-N14	2
Fagron	Tretinoin	13D30-N14-3365319091	1
Fagron	Tretinoin	14009-804	1
Fagron	Tretinoin	14040504	1
Fagron	Tretinoin	14093505	1
Fagron	Tretinoin	1410001594	1
Fagron	Tretinoin	1411016-01	1
Fagron	Tretinoin	1440104	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293224	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-293594	1
Fagron	Tretinoin	14D09-B04-295551	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303152	1
Fagron	Tretinoin	14L24-B01-303157	4
Fagron	Tretinoin	1510007-01	1
Fagron	Tretinoin	1510007-02	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308722	7
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-308856	4
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-313216	2
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
Fagron	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
Fagron	Tretinoin	1604059-01	1
Fagron	Tretinoin	16052905	4
Fagron	Tretinoin	16F14-B04	3
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-324636	2
Fagron	Tretinoin	16f14-b04-325560	1
Fagron	Tretinoin	16F14B04325560	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-325560	2
Fagron	Tretinoin	16F-14-B04-325560	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-325567	1
Fagron	Tretinoin	16F14-B04-326181	2
Fagron	Tretinoin	16F14B04325560	1
Fagron	Tretinoin	16K03-B06	3
Fagron	Tretinoin	16K03-B06-328388	5
Fagron	Tretinoin	170706TTRER-20151004	1
Fagron	Tretinoin	17273102	1
Fagron	Tretinoin	17357007	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05	2
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-341936	8
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-341941	2
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-345784	4
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-347435	2
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-347436	1
Fagron	Tretinoin	17K01B05349946	1
Fagron	Tretinoin	17K01-B05-349946	4
Fagron	Tretinoin	18167404	1
Fagron	Tretinoin	18A10-B03-344364	1
Fagron	Tretinoin	18J30-B02	2
Fagron	Tretinoin	18J30-B02_359836	1
Fagron	Tretinoin	18j30B02358540	1
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-358540	3
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-358546	1
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-358547	1
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-359836	1
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-362110	5
Fagron	Tretinoin	18J30-B02-362120	1
Fagron	Tretinoin	19K07-F06	2
Fagron	Tretinoin	19K07-F06-366648	7
Fagron	Tretinoin	20000490002	1
Fagron	Tretinoin	20120601	1
Fagron	Tretinoin	20A28-F01-368810	1
Fagron	Tretinoin	20A28-F01-368813	1
Fagron	Tretinoin	231115T	1
Fagron	Tretinoin	F01-3688100	1
Fagron	Tretinoin	TRER-20180703	2
Fargon	Tretinoin	16K03-B06-328388	1
Fargron/ Sanacorp	Tretinoin	17k01-b05-341936	1
Fargron	Tretinoin	1402007-01	1
Fargron	Tretinoin	14D09-B04-293225	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
FEJ	Tretinoin	15F01-B06-308856	1
Fiebig	Tretinoin	1612010-01	1
Gatt-Koller	Tretinoin	1702180	1
Gatt-Koller	Tretinoin	1804193	1
Gatt-Koller	Tretinoin	606210909	1
Gehe am 11.10.2017	Tretinoin	17106102	1
Gehe amax	Tretinoin	1604059-02	1
Gehe	Tretinoin	15078307	1
Gehe	Tretinoin	1510007-01	1
Gehe	Tretinoin	15437303	1
Gehe	Tretinoin	1604059-02	1
Gehe	Tretinoin	1612010-01	1
Gehe	Tretinoin	1901001-01	1
Gehe	Tretinoin	1901001-02	1
Gehe	Tretinoin	19050001	1
GEHE	Tretinoin	19050001	1
Gehe	Tretinoin	1907014-01	2
Gehe	Tretinoin	1907014-02	1
Gehe-Eurho 22.11.2017	Tretinoin	2171127Ma7	1
Geibo	Tretinoin	17K01-B05-341936	1
JENNE	Tretinoin	17K01-B05-341941	1
Jenne	Tretinoin	1901001-01	1
Kehr	Tretinoin	1604059-01	1
Krieger am 17.08.2018	Tretinoin	17K01-B05-345784	1
Krieger	Tretinoin	1612010-02	2
L10	Tretinoin	1612010-01	2
Nachprüfung	Tretinoin		1
Nachprüfung	Tretinoin	2605001-01	1
Noweda/EuRho 06.05.21 E...	Tretinoin	2004014-01	1
Noweda	Tretinoin	12023302	2
Noweda	Tretinoin	13D30-N14	1
Noweda	Tretinoin	15078307	1
Noweda	Tretinoin	15F01-B06-315491	1
Noweda	Tretinoin	17305701	1
Noweda	Tretinoin	1804005-01	3
Noweda	Tretinoin	18167402	1
Phoenix	Tretinoin	12367103	1
Phoenix	Tretinoin	15F01-B06-317884	1
Phoenix	Tretinoin	190701402	1
Phoenix	Tretinoin	19K07-F06-366648	1
Phoenix	Tretinoin	200401401	3
Phoenix	Tretinoin	2004014-01	3
Phönix WE:04.01.18 E.K...	Tretinoin	17273102	1
Phönix	Tretinoin	1109014-02	1
Phönix	Tretinoin	1402007-02	1
Phönix	Tretinoin	14D09-B04	2
Phönix	Tretinoin	14D09-B04-293224	1
phönix	Tretinoin	1612010-01	1
phönix	Tretinoin	17273102	1
Phönix	Tretinoin	17k01-b05-349946	1
Phönix	Tretinoin	18167302	1
Phönix	Tretinoin	1901001-01	1
Phönix	Tretinoin	200831409	1
Phönix	Tretinoin	200931709	1
Phönix	Tretinoin	3144	1
Sanacorp/EuRho	Tretinoin	1604059-02	1
Sanacorp	Tretinoin	12/06-N01	1
Sanacorp	Tretinoin	12320302	1
Sanacorp	Tretinoin	13308004	1
Sanacorp	Tretinoin	1411016-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp	Tretinoin	1411016-02	1
Sanacorp	Tretinoin	14L24-B01	1
Sanacorp	Tretinoin	16217122	1
Sanacorp	Tretinoin	17357001	1
Sanacorp	Tretinoin	1804005-01	1
Sanacorp	Tretinoin	18167309	1
Sanacorp	Tretinoin	1907014-02	1
Sanacorp	Tretinoin	19185805	1
Sanacorp	Tretinoin	193084003	1
Sanacorp	Tretinoin	21000305001	1
Siegfried Pharamchikalien	Tretinoin	2004014-01	1
Siegfried Pharm. Chemik…	Tretinoin	17K01-B05-345784	1
Siegfried Pharma / Gehe	Tretinoin	1907014-01	1
Siegfried Pharma / Gehe	Tretinoin	1907014-02	1
Siegfried PharmaChemika…	Tretinoin	1907014-02	1
Siegfried Pharmachemika…	Tretinoin	2004014-01	1
Siegfried Pharmachemika…	Tretinoin	19042092	1
Siegfried PharmaChemika…	Tretinoin	18432003	1
Siegfried PharmaChemika…	Tretinoin	19042092	1
WE:Phönix 20.08.2016 E…	Tretinoin	1510007-02	1
WE:Phönix 02.11..2016 …	Tretinoin	1604059-01	1

- 181 499 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 333 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tretinoin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	600	0	133 101
Typ B	0	1140	0	145 534
Typ C	0	1165	64	181 499

Die Substanz/Substanzgruppe *Tretinoin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,4737 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	94,7925 % (> 94,5484 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21747	21747	0,00	128,67
21757	21757	0,00	106,34
21878	21747	21,22	121,03
21940	21940	0,00	143,71
22574	22574	0,00	147,27
22936	21940	7,02	147,65

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Triamcinolon, mikronisiert**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20564-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolon, mikronisiert; Triamcinolonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Triamcinolon, mikronisiert	10	2	38

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Dexamethason	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Triamcinolonacetonid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Triamcinolonhexacetonid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 03

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Cyanocobalamin	86,98	38,11
⋮	⋮	⋮
Polymyxin-B-sulfat	>50	36,92
Bacitracin	>50	42,26
Amphotericin B	>50	49,02
Colistinsulfat	>50	56,12
Riboflavin	>50	56,46
Methylcobalamin	>50	59,14
Calciumpantothenat	>50	71,82
Nystatin	>50	88,25
Estradiol-Hemihydrat	>50	88,46
Estriol	>50	95,86
Scopolaminhydrobromid	>50	104,42
Gelatine, weiß	>50	112,03
Tosylchloramid-Natrium	>50	115,16
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat	>50	141,47
Calciumglycerophosphat	>50	150,78
Natriumhyaluronat	>50	180,68
Selenhefe	>50	186,96

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
SyrSpend® SF Alka	>50	207,36
Oxalsäure	>50	230,34
Reisstärke	>50	254,63
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / ...	>50	258,28
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion	>50	379,35
Maisstärke	>50	393,23
SyrSpend® SF pH4	>50	408,26
Weizenstärke	>50	452,74
Fructose	>50	483,31
Kartoffelstärke	>50	515,72

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triamcinolon, mi...	15106905	22273	45	20150527
Caelo	Triamcinolon, mi...	15106905	22605	40	20150527
Caelo	Triamcinolon, mi...	15106911	23508	40	20150527
Caelo	Triamcinolon, mi...	20001706	25555	40	20200902*
Caelo	Triamcinolon, mi...	20001706	25555SI	35	20200902*
Fagron	Triamcinolon, mi...	12A03-N09	20730	40	20120117
Fagron	Triamcinolon, mi...	12K07-N13	20936	80	AR-15-FG-003373-01
Fagron	Triamcinolon, mi...	14B13-B30-316101	22840	40	20140311
Fagron	Triamcinolon, mi...	18A19-B05-351174	24182	40	1811263
Fagron	Triamcinolon, mi...	18A19-B05-351174	24182SI	32	1811263
Fagron	Triamcinolon, mi...	18E09-B04-353921	24446	40	1907730
Fagron	Triamcinolon, mi...	18J01-B05-364078	24944	40	2004435
Fagron	Triamcinolon, mi...	22A17-B05-216480	26140	40	20220421

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 552 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 149 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 360 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert.*
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24097	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	21H13-B19-215838	25938	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24097SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24107	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	17G03-B04-343670	24107SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18E09-B04-353921	24446SI†	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18J01-B05-364078	24944SI†	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	21H13-B19-215838	25938SI	40
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	22A17-B05-216480	26140SI†	40

- 146 314 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 37 *Apo-Ident*-Kunden aus 39 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert.*
- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295207	3
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	12295210	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	13J07-N08	2
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30312868	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106902	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106912	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	15106960	1
Caelo	Triamcinolon, mikronisiert	18092104	3
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11D28-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	11G26-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12A03-N09	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12D02-N14	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12Do2-N14	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	12F01-N19	3
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13C26-N04	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13D30-N15	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	13J07-N08	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14A14-B01	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293473	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-316102	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	15B13-B30-312868	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	16A13-B06	2
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18A19-B05-352984	3
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18E09-B04-355656	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18J01-B05	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	18J01B05364080	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	20K25-F03-376112	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	NT1484M	1
Fagron	Triamcinolon, mikronisiert	NTL171102	1
Fargon/Gehe	Triamcinolon, mikronisiert	B04-3539201	1
Fargon/Gehe	Triamcinolon, mikronisiert	B05-3640708	1
Gehe	Triamcinolon, mikronisiert	16F07-B01-331398	1
L12	Triamcinolon, mikronisiert	17359001	1
Noweda 24.08.2015	Triamcinolon, mikronisiert	14B13-B30-293474	1
Phönix	Triamcinolon, mikronisiert	NS0608M	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	100/AKD6	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	15106907	1
Sanacorp	Triamcinolon, mikronisiert	15106916	1

- 182 676 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 583 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolon, mikronisiert* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	552	0	133 149
Typ B	0	344	16	146 314
Typ C	0	52	0	182 676

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolon, mikronisiert* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,9130 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	95,5556 % (> 94,7222 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 88,4615 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20730	20936	51,41	149,70
20936	20936	0,00	183,59
22273	25555	13,23	184,14
22605	25555	9,70	179,35
22840	25555	12,61	178,35
23508	25555	8,47	178,50
24182	24182	0,00	112,61
24446	24446	0,00	125,29
24944	24944	0,00	103,10
25555	25555	0,00	181,21
26140	24182	43,00	109,45

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Triamcinolonacetonid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20765-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triamcinolonacetonid; Triamcinoloni acetonidum; Triamcinolonum acetonatum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Triamcinolonacetonid	12	20	688

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Budesonid, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Triamcinolon, mikronisiert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Triamcinolonhexacetonid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium	70,42	–
⋮	⋮	⋮
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	72,95	34,81
Prednisolon, mikronisiert	>50	63,64
Betamethason, mikronisiert	>50	72,02
Methylprednisolon	>50	78,98
Tyrothricin	>50	88,55
Dexamethason	>50	97,68
Gramicidin	>50	132,93

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triamcinolonacet…	13256607	21061	100	AR-15-FG-003755-01
Caelo	Triamcinolonacet…	13379921	21587	60	1503634
Caelo	Triamcinolonacet…	20002630	25560	40	20200902*
Caelo	Triamcinolonacet…	20002630	25560SI	31	20200902*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1303001-02	20910	40	20130815
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1211013-02	21072	30	20130417
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1508008	21883	60	20150902*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1601021	22313	45	20160119*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1605010	22572	40	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1605010	22572SI	25	20160531*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1608005	22752	40	20160906*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	1608005	22752SI	22	20160906*
Euro OTC	Triamcinolonacet…	2006002	25339	40	2011401
Euro OTC	Triamcinolonacet…	2006002	25339SI	29	2011401
Fagron	Triamcinolonacet…	12E15-N03	20765	60	1412051
Fagron	Triamcinolonacet…	15C19-B06-308572	21962	60	20150402

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 722 Spektren von 16 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 12 verschiedenen Chargen.
- 132 979 Spektren aus insgesamt 2457 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1398 Spektren von 42 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 20 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	20769	60
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473	60
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	190619	24509	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015	24333	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015	24629	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1907044	24842	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2001017	25115	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2002047	25117	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2006032	25456	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2012006	25526	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2109004	25832	50
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	21043	60
Caelo	Triamcinolonacetonid	160945	22473SI	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23330SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343	40
Caelo	Triamcinolonacetonid	171206	23343SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	181002	24016SI	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	190619	24509SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008	21883SI[†]	30
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014	22978SI	29
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	23393SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	23557SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002	23694SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	23883SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	24191SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015	24333SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015	24629SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1907044	24842SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2001017	25115SI	40
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2002047	25117SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2006032	25456SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2012006	25526SI	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2109004	25832SI	30
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	21962SI[†]	19

- 145 276 Spektren aus insgesamt 2899 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4276 Spektren von 1001 *Apo-Ident*-Kunden aus 723 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 686 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
16804-B07	Triamcinolonacetonid	16B04/B07	1
2001017-0	Triamcinolonacetonid	2001017-01	1
A.H. 07.05.13 ek: 7,25EUR	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
A.H.D.	Triamcinolonacetonid	12301508	1
AHD 03.03.2015	Triamcinolonacetonid	NT1430M	1
AHD 06.03.15 9,47	Triamcinolonacetonid	14355102	2
AHD 17.07.2020	Triamcinolonacetonid	NA0088M	1
AHD 22.12.16 EK 29,74	Triamcinolonacetonid	16D14B11322136	1
AHD/Hedinger	Triamcinolonacetonid	15233902	1
AHD	Triamcinolonacetonid	14355711	1
AHD	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-371546	1
AHD	Triamcinolonacetonid	APU0544/315240T	1
Alliance Healthcare	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	2
Allianz Healthcare	Triamcinolonacetonid	16080005-01	1
almirall/gehe	Triamcinolonacetonid	17120607	4
Anzag	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	14355711	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	17120605	1
Anzag	Triamcinolonacetonid	20002630005	1
apo ident	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Apo Ident	Triamcinolonacetonid	1907044-01	1
apoident	Triamcinolonacetonid	1508008-01	1
apo-ident	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
apo-ident	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
apomix	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289029	2
apomix	Triamcinolonacetonid	17120606	2
Apotheke Mildenau	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	15240T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APNET180403T	3
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/315240T	3
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/3162705	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/316270T	2
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/317171T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	APU0544/31524T	1
Audor Pharma	Triamcinolonacetonid	U0544/315240T	1
Berkel AHK	Triamcinolonacetonid	14355101	3
Bombas/Sanac	Triamcinolonacetonid	16094506	1
Bombastus	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	2
Bombastus	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Bombastus	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
Cael/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	171002-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	100/AKD2	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	10220341	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1040417	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1107212516	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	1110005-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1120717/16094502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267704	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267707	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267710	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267720	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	11267721	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	116D14B11325479	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	1201506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1203160l	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1209040-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	120904002	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1210-n09	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1211013-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173701	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173703	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173704	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173705	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173707	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12173710	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301501	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301504	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301505	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301507	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301508	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301509	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301510	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301515	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	12301518	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	1230517/16094502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1312407	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124801	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124803	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124804	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124805	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124806	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124807	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124808	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124809	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124810	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13124811	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256603	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256604	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256607	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	13256608	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379901	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379903	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379904	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379905	19
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379906	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379911	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379912	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379913	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379914	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379919	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379921	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13379922	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1355101	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13e15-n03	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289032	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188302	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188303	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	14188304	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	14233904	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14255104	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355101	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355102	17
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355103	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355104	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355701	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355702	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355703	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355704	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355706	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355708	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355709	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355711	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	14355712	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23_B07_2976618	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1504007-2	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1514Q2516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233901	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233902	28
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233903	26
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233903-20160615Ma9	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233904	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233905	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233906	16
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233908	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	15233909	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1530102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15308613	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430103	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430105	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430106	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430107	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	15430108	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160102101	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1601021-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160501001	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16079502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	160800501	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1608005-01	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	16092504	24
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094501	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094502	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094504	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094505	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094506	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094507	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094511	16
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094512	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094513	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16094514	25
Caelo	Triamcinolonacetonid	1612014	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318957	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-321318	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325482	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-328167	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16D16-B11-325482	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329447	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-333438	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	17030347-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1703037	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170303701	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1703037-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	170324T1612014-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	170547902	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057901	10
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057902	18
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057903	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057905	18
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057906	15
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057907	8
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057908	18
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057909	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17057910	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1705797	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1706013-01	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	17060131	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1706601-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17100201	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120603	22
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120604	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120605	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120606	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120606/1211117	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120607	9

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120608	17
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120609	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120610	18
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120611	35
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120618	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120619	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	17120620	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	17128606	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1720606	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1720608	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1735302	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17356306	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1735802	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1735805	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358302	43
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358302-T20181115Ma	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358303	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358304	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358305	35
Caelo	Triamcinolonacetonid	17358309	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1738305	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340173	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17c09-b01-340174	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343459	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345552	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	17H03B12346697	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	180102001	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1801020-01	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	18010202-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1805001-01	7
Caelo	Triamcinolonacetonid	180500102	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1805001-02	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1810015-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100203	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100204	18
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100205	14
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100206	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100207	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100208	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100209	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100210	28
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100213	26
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100215	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100217	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100218	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100220	21
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100221	28
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100222	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100225	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	18100226	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	1810207	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1810299	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1811211	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-347275	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-349087	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-351889	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352343	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14B01355979	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-355979	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-356853	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1903015_01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1903015-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	1907044-01	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	1912005	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	191202003	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	191202005	25
Caelo	Triamcinolonacetonid	191202006	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	191202007	6
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120205	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120205P-191111-2	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120206	12
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120207	33
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120208	25
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120209	33
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120210	17
Caelo	Triamcinolonacetonid	1912021007	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	19120211	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	1912208	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	19J11-F02-367962	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	200000461003	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	200002630005	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	200002630006	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	20000461003	13
Caelo	Triamcinolonacetonid	20000461004	9
Caelo	Triamcinolonacetonid	20000461005	15
Caelo	Triamcinolonacetonid	20000461006	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	20000461007	11
Caelo	Triamcinolonacetonid	20000461010	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	20002360006	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	20002630001	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	20002630002	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	20002630005	20
Caelo	Triamcinolonacetonid	20002630006	5
Caelo	Triamcinolonacetonid	20004422002	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	2000461007	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2000464005	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2006002-01	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	2012006-01	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-371546	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	210000116002	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116001	26
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116002	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116003	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116005	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116006	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116008	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116010	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116011	3
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116014	4
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116019	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	21000116022	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	21003093003	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	21003093010	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2211171	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	2513M02516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	29091806	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	3041206	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	310320161	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triamcinolonacetonid	3110120	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	31117-1/16094502	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	3282	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	3340	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	42(18100213)	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	4613E2516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	5430105	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	6051401	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	618E-02516	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	8681	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9081305	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	93/AD1	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	9364429	2
Caelo	Triamcinolonacetonid	95/AKD34	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	NA0088M	1
Caelo	Triamcinolonacetonid	NS0571M	1
Caesar & Loretz / Noweda	Triamcinolonacetonid	191202006	1
Caesar & Loretz /Phönix	Triamcinolonacetonid	21000116014	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Triamcinolonacetonid	19120210	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Triamcinolonacetonid	19120208	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Triamcinolonacetonid	18100221	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Triamcinolonacetonid	20000461005	2
Caesar & Loretz GmbH Hi...	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Caesar & Loretz GmbH Sa...	Triamcinolonacetonid	20000461003	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Triamcinolonacetonid	17358309	2
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Triamcinolonacetonid	19120208	1
Caesar & Loretz GmbH/AEP	Triamcinolonacetonid	21003093001	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Triamcinolonacetonid	21000116002	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Triamcinolonacetonid	18100210	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Triamcinolonacetonid	18100220	1
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Triamcinolonacetonid	21000116002	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Triamcinolonacetonid	19120207	1
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Triamcinolonacetonid	19120210	1
Caesar & Loretz GmbH/Gö...	Triamcinolonacetonid	18100222	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Triamcinolonacetonid	20002630005	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Triamcinolonacetonid	21000116001	2
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Triamcinolonacetonid	18100209	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Triamcinolonacetonid	20000461005	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Triamcinolonacetonid	18100210	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triamcinolonacetonid	18100210	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triamcinolonacetonid	19120207	1
Caesar & Loretz GmbH/phö	Triamcinolonacetonid	20000461003	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triamcinolonacetonid	20002630006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triamcinolonacetonid	18100213	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triamcinolonacetonid	20002630005	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triamcinolonacetonid	19120207	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057906	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17057907	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17358302	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17358305	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	17358309	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	175358305	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100203	3
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100206	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100210	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100213	4
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100218	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100220	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100221	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100222	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	18100226	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	191202005	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	191202006	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	19120206	3
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	19120207	3
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	19120208	5
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	19120209	7
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	19120210	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	19120211	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20000461003	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20000461004	3
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20000461005	6
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20000461006	4
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20000461007	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20002630001	3
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20002630002	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20002630005	4
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20002630006	7
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	20004422002	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116001	9
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116002	7
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116005	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116006	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116008	3
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116011	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116013	1
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116014	7
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21000116019	2
Caesar & Loretz GmbH	Triamcinolonacetonid	21003093003	1
Caesar & Loretz	Triamcinolonacetonid	17057906	1
Caesar & Loretz	Triamcinolonacetonid	18100204	1
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	11267705	1
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12173703	1
Caesar&loretz,Phoenix	Triamcinolonacetonid	12301502	1
Caleo/ Noweda	Triamcinolonacetonid	16092504	1
Caleo/ Noweda	Triamcinolonacetonid	18100213	1
Calo, Hilden/ Phönix	Triamcinolonacetonid	19120208	1
Calo/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	16092504	1
Cealo / Phönix / 22.06....	Triamcinolonacetonid	18100225	1
Cealo/ AHD	Triamcinolonacetonid	18100221	1
Cealo/Phönix	Triamcinolonacetonid	17057901	1
Cealo	Triamcinolonacetonid	1907044-01	1
cesar&lorentz/Phönix	Triamcinolonacetonid	13124801	1
Christal Pharma/Oberlin...	Triamcinolonacetonid	UO544/113530	1
Crystal Pharma /Oberlin...	Triamcinolonacetonid	B0544/114010	2
Crystal pharma/ Oberl.-...	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
Dr. Wolff	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Ebert & Jacobi	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329445	1
Ebert/Euo	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Eigen/Defektur	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
E-plus	Triamcinolonacetonid	17120610	2
EuRho / 11	Triamcinolonacetonid	2006032-01	1
EuRho / Phoenix	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
EuRho- Phoenix	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
EuRho- Phoenix	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
EuRho/ AHD	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
EuRho/ Phönix	Triamcinolonacetonid	1907044-01	1
EuRho/ Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1601021-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1706013-01	1
EuRho/Noweda	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Eurho/Noweda	Triamcinolonacetonid	2012006-01	1
EuRho/Phoenix	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1211013-01	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1307043-02	1
EuRho/Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Eurho/Phönix	Triamcinolonacetonid	2002047-01	1
Eurho/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
EuRho/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	2006002-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	110015-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1407044-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	150800-08-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1508008-02	2
EuRho	Triamcinolonacetonid	1703037-01	2
EuRho	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
EuRho	Triamcinolonacetonid	17100002-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	171000201	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	17100201	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	180500101	1
Eurho	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1905015-01	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	1907044-01	2
EuRho	Triamcinolonacetonid	2012006-01	2
EuRho	Triamcinolonacetonid	2012006-02	1
EuRho	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
Euro / Noweda	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Euro OCT / Krieger	Triamcinolonacetonid	2002047-01	1
Euro OCT / Krieger	Triamcinolonacetonid	2006032-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid		4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1/10002-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1013I-02516	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1110005-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	111005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1112023-02	6
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	112014-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	11801020-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1206008-01	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-01	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1209040-02	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-01	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1211013-02	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	121113-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	12G6008-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13030001-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-01	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1303001-02	8
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	130704301	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-01	16
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	130704302	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-02	14
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1307043-03	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	13379912	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14030009-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-01	7
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1403009-02	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-01	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1407044-02	15
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14120130	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201301	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-01	13
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141201302	4
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1412013-02	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	141213-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	14188304	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150400701	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-01	9
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1504007-02	17
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15041007-02	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15042014A	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-01	15
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	150800802	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1508008-02	15
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15081701	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15111740	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15121806	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233904	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15233906	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15404007-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15430103	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	15l21-b03-316123	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1601021-01	31
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1602005-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	160501001	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1605010-01	41
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1608005-01	43
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	161006T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014-01	63
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1612014-014	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	161214-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322136	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	170060013-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17030307-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037_01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	170303701	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1703037-01	55
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	170601301	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706013-01	68
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1706079-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17061406	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	17100002-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002-01	63
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1710002-1	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171002-01	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171212T/1703037-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171302-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	171613-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180102001	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020-01	77
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1801020-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180500101	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-01	41
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	180500102	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1805001-02	20
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015001	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	181001501	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1810015-01	87
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	181016181	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	181020-1	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	190301501	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015-01	58
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1903015-15	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	19030156-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	190601206	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	190704401	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	1907044-01	73
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	19070744-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	19074401	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	190744-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	19120209	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2001017	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2001017-01	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2002047	2
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	200204701	5
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2002047-01	35
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	20024047-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	200600201	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2006002-01	29
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2006002-1	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2006032-01	33
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2006032-31	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2012003-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2012006_01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	201200601	3
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2012006-01	25
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2012006-02	8
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2012006-1	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	20130912-5	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2109004-01	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	23061808	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	26011804	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	26081405	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2772	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	28041728	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	2898	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29011503	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	29081501	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3022015A	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	3051402	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	31101414	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	5051816	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	6702020010	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	6702021007	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	700124	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	8031803	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	80616-5	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	8700	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	APB0544/112020T	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	B0544/111404	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NV0635M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NX2518M	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	NZ032211	1
Euro OTC	Triamcinolonacetonid	PT49	1
Euro/ Anzag	Triamcinolonacetonid	2012006-02	1
euro/ Anzag	Triamcinolonacetonid	3315I02516	1
Euro/Gehe	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Euro/Gehe	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
Euro/Krieger	Triamcinolonacetonid	1907044-01	1
Euro/Noweda	Triamcinolonacetonid	161201401	1
Euro/Phönix	Triamcinolonacetonid	1805401	1
Euro/Phönix	Triamcinolonacetonid	1907044	1
Euro/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	2006002-01	1
Euro/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	2008032-01	1
euro	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
Euro	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009	1
euroct/gehe	Triamcinolonacetonid	1403009-02	1
EuroOCT/Gehe	Triamcinolonacetonid	1710002-01	2
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1206008-01	1
Europharm/Otto	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1211013-01	3
Europharm/Sanacorp	Triamcinolonacetonid	B0544/111040	2
Fagron	Triamcinolonacetonid		3
Fagron	Triamcinolonacetonid	11B22-N05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	11K11-N10	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	11N11-N10	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	12/-N09	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	120600801	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1210-N09	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12301503	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12B08-N01	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15/N03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	21
Fagron	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	12l10-N09	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	13021408	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13121201	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13126-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1326-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-20	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13c13-n20	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	14
Fagron	Triamcinolonacetonid	13C13-N200217/412	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13e15-n03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15N03	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	44
Fagron	Triamcinolonacetonid	13E15-NO3	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13i26-N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26N11	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	13
Fagron	Triamcinolonacetonid	13I26-N26	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-b04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k14-B04-289032	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289032	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K14-B04-289033	10
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289025	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15B31289029	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	13k15-b31-289030	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289031	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1412013-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355104	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30B01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B01-296287	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	14F30-B021-296287	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297618	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297619	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-B07-297620	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	14G23-BO7-297620	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14k14-B05-302887	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	14K24N-N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1508008-01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1531-07-313596	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303827	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303828	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	15BO2-B03-303828	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-309194	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31B07	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313596	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31B07313597	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-313597	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314045	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	15g31-b07-314046	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314046	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	15G31-B07-314047	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-316123	9
Fagron	Triamcinolonacetonid	15L21-B03-318663	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16011407	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16014-B12-3231318	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07318664	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318664	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318957	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-319471	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16B04-Bo7-318664	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	16-B07-318664	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D04-B11-325479	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14_B11_328167	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11_322158	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-321318	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322135	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322136	9
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322158	9
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14B11325479	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325480	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325481	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325482	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-328167	13
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B060921	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07B06329445	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329445	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329446	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-329447	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332101	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16k07-b06332103	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07B06332103	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332103	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-333438	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	16l07-b06-332102	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1703-B12-345553	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09_B01_337464	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01_337464	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334196	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-334197	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C-09-B01-334197	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-336881	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-337464	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340173	10
Fagron	Triamcinolonacetonid	17c09-b01-340174	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	17C-B01-336881	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	17F14-B01-352343	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-812-346697	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12343458	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343458	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343459	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	17h03-b12-343672	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343672	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345552	9
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345553	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-346697	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-672	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18100205	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18100221	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05_348063	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15B05347275	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-347275	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-348063	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	18c15-b05-348064	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-348064	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18c15-b05-349087	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-349087	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	18c15-b05-350263	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-350263	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	18C15-BO5-348063	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14_B01_352630	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01_356853	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18f14b01351889	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-351889	7
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352343	9
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352630	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-353255	9
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-355724	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-355979	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-356853	11
Fagron	Triamcinolonacetonid	18f14-b01-357073	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-357073	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-B-351889	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18F14-BO1-357073	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18k16-B05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K-16-B05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05_367959	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-357775	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-35969	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359867	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359868	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359869	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359871	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-361518	6
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-361521	8
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-361522	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K-16-B05-361522	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18k16-b05-361523	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-361523	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-367959	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	18K16-B06-357775	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	19J11-F02	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	19J11-F02-367958	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	19J11-F02-367961	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	19J11-F02-367962	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	19J11-F02-368619	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	19J11-FO2-367958	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	19J-F02-367962	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20031302	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28-F04	4
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-0005	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-3715406	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-371541	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-371542	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28F04-371544	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-371544	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20b28-f04-371546	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20b28-F04-371546	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-371546	12
Fagron	Triamcinolonacetonid	20L18-F01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20l18-f01-376647	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20L18-F01-376647	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	20L18-F01-376649	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20L18-F01-376650	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	20L18-F01-376653	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20L18F01-376658	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	20L18-F01-376658	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	21H25-F03-379867	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	21H25-F03-379874	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	21H25-F03-379871	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	289027	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	3212U-02516(NP)	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	355724	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	411082-1-P	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	4111408	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061205	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5061303	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	5121302	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	7041501	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	9041305	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	B05-3480603	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	B053679509	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	C22H25CIN209	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F01_3766500	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F01-3766507	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F01-3766508	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F02-3679508	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F02-3679602	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F03-3798603	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F04-3715401	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	F04-3715406	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	F08-3679508	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	FO1-3766507	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NA0087M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0571M	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS0996M	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NS2236M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NSO571M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT0487M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT0770M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT077oM	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1094M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NT1430M	3
Fagron	Triamcinolonacetonid	NU0930M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NVO262M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	Nw0635M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NW2261M	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	NW2518M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NX0241M	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NX1540M	2
Fagron	Triamcinolonacetonid	ny0485m	1
Fagron	Triamcinolonacetonid	NY0485M	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	NY1271M	5
Fagron	Triamcinolonacetonid	NY2097M	2
Fargon/Alliance HC	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303830	1
Fargon/Anzag	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	3
Fargon/Gehe	Triamcinolonacetonid	16D14-B11	1
Fargon/Phoenix	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359871	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
fargon	Triamcinolonacetonid	13C13-N20	1
Fargon	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308572	2
Fargon	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Fargon	Triamcinolonacetonid	Nu2526M	1
Fargron	Triamcinolonacetonid	13/26-N11	1
Farmabios S.p.A./Caesar…	Triamcinolonacetonid	15233901	1
Fiebig	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308571	1
Fiebig	Triamcinolonacetonid	16B04-B07-318957	1
Fiebig	Triamcinolonacetonid	17057902	1
Fiebig	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
Fiebig	Triamcinolonacetonid	20000461004	1
Finteler Apotheke	Triamcinolonacetonid	17057910	1
fragon/phonix	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-357636	1
Gehe amax	Triamcinolonacetonid	17C09-B01-340174	1
Gehe amax	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
Gehe amax	Triamcinolonacetonid	1903015-01	1
Gehe/EuRo	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Gehe/EuRo	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
Gehe/EuRoh	Triamcinolonacetonid	2006002-01	1
Gehe/Fragon	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325479	1
Gehe/Phönix	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	12/10-N09	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	12301510	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	13124805	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	3
Gehe	Triamcinolonacetonid	13I26-N11	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1504007-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	15430102	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	15B02-B03-303827	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	160800501	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	16094501	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332103	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1703037	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	170601301	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1706013-01	2
GEHE	Triamcinolonacetonid	1706013-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	17120606	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	17120610	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	17358303	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1805001-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1810015-01	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	18100203	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	18100206	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	18100206	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	18100222	1
GEHE	Triamcinolonacetonid	18100225	2
Gehe	Triamcinolonacetonid	18C15-B05	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-367959	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	1903015-01	3
Gehe	Triamcinolonacetonid	1903018-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	19J11-F02	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	20000461004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Triamcinolonacetonid	2001017-01	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	20B28F04371542	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	21000116001	1
Gehe	Triamcinolonacetonid	700124-0007	1
Geibo/ Fargron	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-322158	1
Hirsch	Triamcinolonacetonid	12I10-N09	2
Ichtyol/Gehe	Triamcinolonacetonid	15430102	3
Jenne	Triamcinolonacetonid	1805001-01	2
Jenne	Triamcinolonacetonid	18C15-B05-347275	1
Kehr	Triamcinolonacetonid	1057902	1
Klenk	Triamcinolonacetonid	1504007-02	1
Klenk	Triamcinolonacetonid	NS1680M	1
Lamotte	Triamcinolonacetonid	19120207	1
Martinus-Apotheke	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Midas Göttingen	Triamcinolonacetonid	16094504	1
Midas	Triamcinolonacetonid	16094511	1
Midas	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	1
Newchem / Gehe	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-355979	1
Newchem / Gehe	Triamcinolonacetonid	191202005	1
Newchem / Gehe	Triamcinolonacetonid	B05-3598701	1
NEWCHEM / Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15040007-01	1
Newchem S. p. A. / Noweda	Triamcinolonacetonid	17120608	1
Newchem S.p.A./Caesar &...	Triamcinolonacetonid	1543015	1
NEWCHEM S.P.A.	Triamcinolonacetonid	NV0994M	1
Newchem S.P.A/Alliance ...	Triamcinolonacetonid	2006032-01	1
Newchem S.P.A	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Newchem Spa (site)	Triamcinolonacetonid	16K07-B06-332102	1
Newchem Spa	Triamcinolonacetonid	191202006	1
Newchem Spa	Triamcinolonacetonid	19J11-F02-367962	1
Newchem/ Jenne	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-356853	1
Newchem/ Noweda	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Newchem/AHD	Triamcinolonacetonid	1407044-02	1
Newchem/Fiebig	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Newchem/Kehr	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Newchem/Noweda	Triamcinolonacetonid	15C19-B06-308573	1
Newchem/Noweda	Triamcinolonacetonid	NA3551M	1
Newchem/Noweda	Triamcinolonacetonid	NZ0071M	2
Newchem/Noweda	Triamcinolonacetonid	NZ3279M	1
Newchem/Phönix	Triamcinolonacetonid	1810015-01	1
Newchem	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Noveda	Triamcinolonacetonid	12301518	1
Noweda/ NEWCHEM	Triamcinolonacetonid	1211013-02	1
Noweda/Fargon	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359868	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1112023-02	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301501	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	12301509	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
noweda	Triamcinolonacetonid	13256604	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289029	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355103	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	14355708	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	15233903	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	16094514	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1703037-01	4
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057905	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	17057908	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Triamcinolonacetonid	1706013-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120603	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120606	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	17120611	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	17358305	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-343457	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1805001-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	181000226	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1810015-01	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	18100210	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	18100213	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	18100221	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	18100222	2
Noweda	Triamcinolonacetonid	18K16B05359867	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1903015-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	1907044-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	191202005	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	19120211	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	2006032-01	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	F04-3715401	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	FO4-3715401	1
Noweda	Triamcinolonacetonid	NZ1748M	1
Oberlinden Apotheke	Triamcinolonacetonid	B0544/114010	1
Oberlinden- Apotheke	Triamcinolonacetonid	U0544/113530	1
Oberlinden-Apotheke	Triamcinolonacetonid	U0544/1	1
Pharmachem/Phönix	Triamcinolonacetonid	1907044-01	1
Phoenix 07.03.2017 11,62EUR	Triamcinolonacetonid	16D14-B11-325480	1
Phoenix 12.03.2019 11,43EUR	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-352630	1
Phoenix WE 16.03.17 EK...	Triamcinolonacetonid	1612014-01	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	13126-N11	2
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355708	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	14355709	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1703037	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1703037-01	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1706013-01	4
Phoenix	Triamcinolonacetonid	1805001-01	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	18100221	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	2012006-01	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	3064	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	3129	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	3219	1
Phoenix	Triamcinolonacetonid	3424	1
Phoenix_25.01.2019	Triamcinolonacetonid	1810015-01	2
phoenix-06.11.18	Triamcinolonacetonid	1801020-01	1
Phönix Gotha	Triamcinolonacetonid	14355711	1
Phönix Gotha	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Phönix Gotha	Triamcinolonacetonid	191202005	1
Phönix W.E: 16.04.2018 ...	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	12E15-N03	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13379902	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	13K15-B31-289027	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1403009-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1407044-01	1
phönix	Triamcinolonacetonid	15233906	1
phönix	Triamcinolonacetonid	15430107	1
phönix	Triamcinolonacetonid	1605010-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1608005-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	17057908	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	1805001-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Triamcinolonacetonid	1810015-01	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	18100204	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	18F14-B01-032343	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359871	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-361521	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1903015	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	1907044-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	19120209	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	19120211	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	20002630005	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	2001017-01	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	2006002-01	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	200850209	2
Phönix	Triamcinolonacetonid	2012006-01	2
PHÖNIX	Triamcinolonacetonid	21000116008	1
Phönix	Triamcinolonacetonid	TAC7	1
Röntgen	Triamcinolonacetonid	1903015-01	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid		1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	100/AKD4	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	12301506	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13124807	2
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1326N11	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13379905	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	13E15-N03	1
sanacorp	Triamcinolonacetonid	15233902	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	15430108	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	1710002-01	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17120605	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17120610	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17358302	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17358305	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	17H03-B12-345553	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	18100220	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	18100221	3
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	18fB01355724	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	18K16-B05-359867	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	191202005	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	19120208	3
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	19120209	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	2006002-01	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	20B28-F04-371546	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	20L18-F01-376658	1
Sanacorp	Triamcinolonacetonid	NY0485M	2
Sittig	Triamcinolonacetonid	1508008-02	1
Spangro 15.1.2014	Triamcinolonacetonid	1303001-02	1
Spangro 27.03.18	Triamcinolonacetonid	17030337-01	1
Spangropharm	Triamcinolonacetonid	1209040-02	1
Tiarnyao/Gehe	Triamcinolonacetonid	2001017-01	1
VDL	Triamcinolonacetonid	13379903	1
WE: 08.12.2015	Triamcinolonacetonid	14K14-B05-302887	1

- 178 452 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 910 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triamcinolonacetonid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	722	0	132 979
Typ B	0	1398	0	145 276
Typ C	0	4246	30	178 452

Die Substanz/Substanzgruppe *Triamcinolonacetonid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,1690 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 99,5708 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,2984 % (> 99,2283 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20765	20765	0,00	79,20
20910	21061	3,96	78,53
21061	21061	0,00	76,41
21072	21061	4,06	78,47
21587	21587	0,00	78,69
21883	21883	0,00	75,89
21962	21587	14,46	80,27
22313	22313	0,00	75,70
22572	22572	0,00	79,62
22752	22752	0,00	73,41
25339	25339	0,00	160,87
25560	25560	0,00	77,56

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Triclosan**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20005-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Triclosan; Triclosanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Triclosan	8	14	615

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Oxytetracyclinhydrochlorid	103,41	–
⋮	⋮	⋮
Natriumcitrat	>50	211,29
Capsaicin	>50	283,94
Methoxsalen	>50	325,42
Chininhydrochlorid	>50	355,98
Levocarnitin	>50	423,08
Oxybutyninhydrochlorid	>50	455,21
Heparin-Natrium	>50	460,24
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	551,54
Pyridoxal-5-phosphat	>50	604,62
Prednicarbat, mikronisiert	>50	607,46
Alfatradiol	>50	836,59
Saccharose	>50	932,96
Cyproteronacetat	>50	984,98
Amifampridin	>50	1010,86
Tetracain	>50	1102,45
Norethisteronacetat	>50	1801,36
Amitriptylinhydrochlorid	>50	1972,80
Valin	>50	2828,89

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triclosan	13391808	21509	60	20131211

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Triclosan	14121209	21591	45	20140718
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	21615	60	20140710
Euro OTC	Triclosan	1507041	21856	60	20150804*
Euro OTC	Triclosan	1510045	22227	60	20150511*
Euro OTC	Triclosan	1602003	22373	45	20160204*
Euro OTC	Triclosan	1701032	22987	40	20170207*
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343548	23915	40	20180105

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 410 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 291 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 580 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 14 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Triclosan	160846	22453	60
Caelo	Triclosan	162808	22775	40
Caelo	Triclosan	171498	23315	40
Caelo	Triclosan	180814	24048	40
Caelo	Triclosan	182537	24387	40
Caelo	Triclosan	192709	25221	40
Euro OTC	Triclosan	1607002	22674	40
Euro OTC	Triclosan	1705011	23425	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Triclosan	1708025	23699	40
Euro OTC	Triclosan	1801049	23964	40
Euro OTC	Triclosan	1901006	24466	40
Euro OTC	Triclosan	1912002	24927	40
Euro OTC	Triclosan	2001027	25097	40
Euro OTC	Triclosan	2101029	25578	40

- 146 094 Spektren aus insgesamt 2907 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5245 Spektren von 997 *Apo-Ident*-Kunden aus 651 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Triclosan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 597 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
18253716	Triclosan		1
30.01.2019 Phoenix	Triclosan	18081415	1
73681 Indien / Gehe	Triclosan	1912002-01	1
73681 Indien / Gehe	Triclosan	1912002-03	1
A.H.D.	Triclosan	12L06-N01	1
AEP	Triclosan	18253722	1
agron/ Noweda	Triclosan	13A11-N03	1
AHC 02.09.13 EK9,04	Triclosan	13D02-N02	1
AHD 17.01.15	Triclosan	13L18-B35-289992	1
AHD	Triclosan	17081723	1
AHD	Triclosan	18081417	2
AHL	Triclosan	1801049-01	2
ALH	Triclosan	1607002-01	2
Alliance Health 26.11.2...	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Alliance Healthcare/Fis...	Triclosan	13H09-N01	1
Alliance Healthcare	Triclosan	12G09-N09	1
Alliance Healthcare	Triclosan	12L06-N01	1
Alliance Healthcare	Triclosan	13D02-N02	1
Alliance Healthcare	Triclosan	13L-18-835	1
Alliance Healthcare	Triclosan	16084608	1
Alliance/EuRho	Triclosan	1912002-03	3
Alliance	Triclosan	21000428005	1
Allianz	Triclosan	1801049-01	1
anzag 20.11.2013	Triclosan	12359114	1
Anzag 4.12.12 ek:8,89	Triclosan	12G17-N04	1
Anzag	Triclosan	12G09-N09	2
Anzag	Triclosan	12G17-N04	3
Anzag	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Anzag	Triclosan	1607002-01	2
Anzag	Triclosan	1701032-02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Triclosan	192709015	1
Anzag	Triclosan	192709022	1
Anzag	Triclosan	5846205	1
Anzag06.	Triclosan	14F23-B02-295758	1
apo-ident	Triclosan	1708025-01	1
apomix	Triclosan	1406032-01	2
apomix	Triclosan	14F23-B02-295760	1
apomix	Triclosan	17149813	1
Apotheke an der Bornhei...	Triclosan	16280817	3
Audor Pharma	Triclosan		2
BASF Chem trade GmbH/Ph...	Triclosan	5846205	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	10006226	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13A11-No3	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13D02-N02	1
BASF Grenzach GmbH/Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
BASF Grenzach/Noweda	Triclosan	5900346	1
BASF	Triclosan	1505009-01	1
BASF	Triclosan	1708025-01	1
BASF	Triclosan	4486611	2
Beiersdorf	Triclosan	14F23-B02-295764	1
Bionorica/Phönix	Triclosan	1708025-01	1
Bombastus	Triclosan	12359111	1
Bombastus	Triclosan	12L06-N01	2
Bombastus	Triclosan	13L18-35-289984	1
Bombastus	Triclosan	1408024-01	1
Bombastus	Triclosan	14f23-b02-300219	1
Bombastus	Triclosan	17081726	1
Bombastus	Triclosan	17149809	1
Cael	Triclosan	182537002	1
Caelo	Triclosan		3
Caelo	Triclosan	10206240	1
Caelo	Triclosan	108144416	1
Caelo	Triclosan	11076716	1
Caelo	Triclosan	11076717	2
Caelo	Triclosan	11238003	2
Caelo	Triclosan	11238004	1
Caelo	Triclosan	11238009	2
Caelo	Triclosan	11238011	1
Caelo	Triclosan	1125204	1
Caelo	Triclosan	1149806	1
Caelo	Triclosan	11777748	3
Caelo	Triclosan	12003201	3
Caelo	Triclosan	12003202	1
Caelo	Triclosan	12003205	7
Caelo	Triclosan	12003210	5
Caelo	Triclosan	12145901	5
Caelo	Triclosan	12145902	5
Caelo	Triclosan	12145906	6
Caelo	Triclosan	12145907	9
Caelo	Triclosan	12145908	7
Caelo	Triclosan	12145909	11
Caelo	Triclosan	12145910	11
Caelo	Triclosan	12145917	1
Caelo	Triclosan	12276827	1
Caelo	Triclosan	12359104	6
Caelo	Triclosan	12359105	7
Caelo	Triclosan	12359106	11
Caelo	Triclosan	12359107	1
Caelo	Triclosan	12359108	13

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	12359109	3
Caelo	Triclosan	12359110	5
Caelo	Triclosan	12359111	7
Caelo	Triclosan	12359112	8
Caelo	Triclosan	12359114	1
Caelo	Triclosan	12537002	1
Caelo	Triclosan	12680801	1
Caelo	Triclosan	1280801	1
Caelo	Triclosan	12c21-n05	1
Caelo	Triclosan	12G17-N04	2
Caelo	Triclosan	12l06-n01	1
Caelo	Triclosan	12L06-N01	7
Caelo	Triclosan	12L06-N01/0005900346	1
Caelo	Triclosan	13247805	1
Caelo	Triclosan	13247903	1
Caelo	Triclosan	13247904	11
Caelo	Triclosan	13247905	10
Caelo	Triclosan	13247908	2
Caelo	Triclosan	13391801	2
Caelo	Triclosan	13391802	4
Caelo	Triclosan	13391804	10
Caelo	Triclosan	13391807	3
Caelo	Triclosan	13391808	9
Caelo	Triclosan	13A11-N03	2
Caelo	Triclosan	13D02-N02	7
Caelo	Triclosan	13D02-No2	1
Caelo	Triclosan	13H08-N10	2
Caelo	Triclosan	13H09-N01	7
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289984	1
Caelo	Triclosan	13L18B35289986	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289986	2
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289992	2
Caelo	Triclosan	13L18B35289993	1
Caelo	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Caelo	Triclosan	14052101	5
Caelo	Triclosan	14052102	11
Caelo	Triclosan	14052103	14
Caelo	Triclosan	14052105	1
Caelo	Triclosan	1412109	1
Caelo	Triclosan	14121203	10
Caelo	Triclosan	14121204	9
Caelo	Triclosan	14121207	10
Caelo	Triclosan	14121209	6
Caelo	Triclosan	14121210	11
Caelo	Triclosan	14121211	9
Caelo	Triclosan	14121214	13
Caelo	Triclosan	14121215	14
Caelo	Triclosan	14121220	1
Caelo	Triclosan	1418E-03402	1
Caelo	Triclosan	14205901	7
Caelo	Triclosan	14205902	9
Caelo	Triclosan	14205903	15
Caelo	Triclosan	14205904	6
Caelo	Triclosan	14205905	6
Caelo	Triclosan	14211207	1
Caelo	Triclosan	14211211	1
Caelo	Triclosan	14F23-B02	1
Caelo	Triclosan	14F23B02293859	1
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295758	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295760	1
Caelo	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Caelo	Triclosan	150103201	1
Caelo	Triclosan	1501032-02	1
Caelo	Triclosan	1503603	1
Caelo	Triclosan	1505009	1
Caelo	Triclosan	150704101	1
Caelo	Triclosan	1507041-01	2
Caelo	Triclosan	15121202	1
Caelo	Triclosan	15203603	14
Caelo	Triclosan	15203604	13
Caelo	Triclosan	15203606	9
Caelo	Triclosan	15203607	15
Caelo	Triclosan	15203608	11
Caelo	Triclosan	1520603	1
Caelo	Triclosan	1530105	1
Caelo	Triclosan	15301501	1
Caelo	Triclosan	15301502	13
Caelo	Triclosan	15301503	11
Caelo	Triclosan	15301504	12
Caelo	Triclosan	15301505	11
Caelo	Triclosan	15301506	18
Caelo	Triclosan	15301510	2
Caelo	Triclosan	15301511	9
Caelo	Triclosan	15301512	6
Caelo	Triclosan	15301513	1
Caelo	Triclosan	15301514	1
Caelo	Triclosan	15c10-b06	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-310031	3
Caelo	Triclosan	15C10-B06-310031	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-311161	1
Caelo	Triclosan	15C10-B06-312982	3
Caelo	Triclosan	15G07-B03-30039	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310035	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310035/201	1
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310037	2
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310038	2
Caelo	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Caelo	Triclosan	160084601	1
Caelo	Triclosan	1602003-01	2
Caelo	Triclosan	16021306	1
Caelo	Triclosan	160280811	1
Caelo	Triclosan	16064616	1
Caelo	Triclosan	1607002-01	2
Caelo	Triclosan	16071801	1
Caelo	Triclosan	160846	1
Caelo	Triclosan	16084601	7
Caelo	Triclosan	160846018	1
Caelo	Triclosan	16084602	10
Caelo	Triclosan	16084603	14
Caelo	Triclosan	16084606	5
Caelo	Triclosan	16084607	11
Caelo	Triclosan	16084608	17
Caelo	Triclosan	16084609	3
Caelo	Triclosan	16084610	11
Caelo	Triclosan	16084611	17
Caelo	Triclosan	16084614	20
Caelo	Triclosan	16084617	1
Caelo	Triclosan	16084618	16
Caelo	Triclosan	16084620	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	16084621	1
Caelo	Triclosan	16084622	1
Caelo	Triclosan	1609005	1
Caelo	Triclosan	1609005-02	2
Caelo	Triclosan	1620809	1
Caelo	Triclosan	16253716	1
Caelo	Triclosan	162808	1
Caelo	Triclosan	16280801	29
Caelo	Triclosan	16280802	23
Caelo	Triclosan	16280803	5
Caelo	Triclosan	16280805	2
Caelo	Triclosan	16280808	19
Caelo	Triclosan	16280809	7
Caelo	Triclosan	16280810	1
Caelo	Triclosan	16280811	19
Caelo	Triclosan	16280816	17
Caelo	Triclosan	16280817	14
Caelo	Triclosan	16280818	7
Caelo	Triclosan	16280819	7
Caelo	Triclosan	1628082	1
Caelo	Triclosan	16280820	13
Caelo	Triclosan	16280821	2
Caelo	Triclosan	16280824	2
Caelo	Triclosan	16280874	1
Caelo	Triclosan	162820817	1
Caelo	Triclosan	16293901	1
Caelo	Triclosan	1701032	1
Caelo	Triclosan	1701032-01	2
Caelo	Triclosan	170501101	2
Caelo	Triclosan	1705011-01	7
Caelo	Triclosan	170802-01	1
Caelo	Triclosan	170802501	1
Caelo	Triclosan	1708025-01	4
Caelo	Triclosan	170817	1
Caelo	Triclosan	17081702	1
Caelo	Triclosan	17081703	11
Caelo	Triclosan	17081704	1
Caelo	Triclosan	17081705	13
Caelo	Triclosan	17081706	4
Caelo	Triclosan	17081707	29
Caelo	Triclosan	170817075274	1
Caelo	Triclosan	17081709	20
Caelo	Triclosan	17081710	19
Caelo	Triclosan	17081711	17
Caelo	Triclosan	17081712	16
Caelo	Triclosan	17081713	9
Caelo	Triclosan	17081714	12
Caelo	Triclosan	17081716	17
Caelo	Triclosan	17081716-T20180112Ma	1
Caelo	Triclosan	17081717	8
Caelo	Triclosan	17081720	31
Caelo	Triclosan	17081721	24
Caelo	Triclosan	17081722	30
Caelo	Triclosan	17081723	10
Caelo	Triclosan	17081724	21
Caelo	Triclosan	17081725	21
Caelo	Triclosan	17081726	15
Caelo	Triclosan	170817265507	1
Caelo	Triclosan	1708173	1
Caelo	Triclosan	170919Di	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	171449809	1
Caelo	Triclosan	1714819	1
Caelo	Triclosan	17148927	1
Caelo	Triclosan	1714926	1
Caelo	Triclosan	1714930	1
Caelo	Triclosan	17149621	1
Caelo	Triclosan	171498	1
Caelo	Triclosan	17149801	5
Caelo	Triclosan	17149805	10
Caelo	Triclosan	17149806	13
Caelo	Triclosan	17149807	16
Caelo	Triclosan	17149808	40
Caelo	Triclosan	171498085598	1
Caelo	Triclosan	17149809	49
Caelo	Triclosan	17149810P-190531-3	1
Caelo	Triclosan	17149812	16
Caelo	Triclosan	17149812-20180619Ma4	1
Caelo	Triclosan	17149813	19
Caelo	Triclosan	17149813-T20181115Ma	1
Caelo	Triclosan	17149814	19
Caelo	Triclosan	17149815	13
Caelo	Triclosan	17149817	6
Caelo	Triclosan	17149818	1
Caelo	Triclosan	17149819	30
Caelo	Triclosan	17149820	19
Caelo	Triclosan	17149821	39
Caelo	Triclosan	17149822	14
Caelo	Triclosan	17149824	8
Caelo	Triclosan	17149825	25
Caelo	Triclosan	17149826	1
Caelo	Triclosan	17149827	20
Caelo	Triclosan	171499808	1
Caelo	Triclosan	171499815	1
Caelo	Triclosan	171549805	1
Caelo	Triclosan	1719809	1
Caelo	Triclosan	1719814	1
Caelo	Triclosan	1748912	1
Caelo	Triclosan	1749825	1
Caelo	Triclosan	17801712	1
Caelo	Triclosan	1781720	1
Caelo	Triclosan	17K02-B06_343544	2
Caelo	Triclosan	17K02-B06-343543	1
Caelo	Triclosan	180081408	1
Caelo	Triclosan	1801417	1
Caelo	Triclosan	18061407	1
Caelo	Triclosan	180811401	1
Caelo	Triclosan	18081401	8
Caelo	Triclosan	18081402	20
Caelo	Triclosan	18081403	15
Caelo	Triclosan	18081405	43
Caelo	Triclosan	18081406	32
Caelo	Triclosan	18081407	36
Caelo	Triclosan	18081408	53
Caelo	Triclosan	18081409	1
Caelo	Triclosan	18081410	13
Caelo	Triclosan	18081411	1
Caelo	Triclosan	18081413	37
Caelo	Triclosan	18081414	27
Caelo	Triclosan	18081415	41
Caelo	Triclosan	18081416	34

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	18081417	48
Caelo	Triclosan	1808414	1
Caelo	Triclosan	18243726	1
Caelo	Triclosan	18253/06	1
Caelo	Triclosan	18253078	1
Caelo	Triclosan	182533722	1
Caelo	Triclosan	182537001	51
Caelo	Triclosan	182537002	44
Caelo	Triclosan	18253701	6
Caelo	Triclosan	18253702	12
Caelo	Triclosan	18253703	3
Caelo	Triclosan	18253705	44
Caelo	Triclosan	182537052	1
Caelo	Triclosan	18253706	40
Caelo	Triclosan	18253707	36
Caelo	Triclosan	18253708	37
Caelo	Triclosan	18253709	32
Caelo	Triclosan	18253710	6
Caelo	Triclosan	18253711	23
Caelo	Triclosan	18253712	24
Caelo	Triclosan	18253713P-200116-1	1
Caelo	Triclosan	18253714	10
Caelo	Triclosan	18253715	3
Caelo	Triclosan	18253716	54
Caelo	Triclosan	18253717	17
Caelo	Triclosan	18253718	21
Caelo	Triclosan	18253721	30
Caelo	Triclosan	18253722	32
Caelo	Triclosan	18253724	6
Caelo	Triclosan	182537247	1
Caelo	Triclosan	18253726	16
Caelo	Triclosan	18253729	1
Caelo	Triclosan	18253731	2
Caelo	Triclosan	1825717	1
Caelo	Triclosan	182597001	1
Caelo	Triclosan	185237002	1
Caelo	Triclosan	18523716	1
Caelo	Triclosan	1852537001	1
Caelo	Triclosan	185253711	1
Caelo	Triclosan	1901006-01	1
Caelo	Triclosan	1901006-02	1
Caelo	Triclosan	1912002-03	2
Caelo	Triclosan	192109015	1
Caelo	Triclosan	1922709021	1
Caelo	Triclosan	1927009013	1
Caelo	Triclosan	192709002	19
Caelo	Triclosan	192709003	9
Caelo	Triclosan	192709004	15
Caelo	Triclosan	192709007	7
Caelo	Triclosan	192709008	1
Caelo	Triclosan	192709009	6
Caelo	Triclosan	192709010	12
Caelo	Triclosan	192709011	16
Caelo	Triclosan	192709012	18
Caelo	Triclosan	192709013	10
Caelo	Triclosan	192709014	24
Caelo	Triclosan	192709015	21
Caelo	Triclosan	192709016	25
Caelo	Triclosan	192709018	6
Caelo	Triclosan	192709020	28

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Triclosan	192709021	24
Caelo	Triclosan	192709022	12
Caelo	Triclosan	192709023	3
Caelo	Triclosan	192709025	14
Caelo	Triclosan	1927099021	1
Caelo	Triclosan	19709007	1
Caelo	Triclosan	20021304	1
Caelo	Triclosan	200701407	1
Caelo	Triclosan	200870409	1
Caelo	Triclosan	21000428001	18
Caelo	Triclosan	21000428003	6
Caelo	Triclosan	21000428004	7
Caelo	Triclosan	21000428008	7
Caelo	Triclosan	21000428009	3
Caelo	Triclosan	21000428010	3
Caelo	Triclosan	21000428011	2
Caelo	Triclosan	21000428016	2
Caelo	Triclosan	2100428001	1
Caelo	Triclosan	228711-514	1
Caelo	Triclosan	23121409	1
Caelo	Triclosan	2317I-03402	1
Caelo	Triclosan	3041408	1
Caelo	Triclosan	5012E-03402	1
Caelo	Triclosan	517E-03402	1
Caelo	Triclosan	5203607	1
Caelo	Triclosan	6121711	1
Caelo	Triclosan	8081401	1
Caelo	Triclosan	8253718	1
Caelo	Triclosan	87767	1
Caelo	Triclosan	AKD12	1
Caelo	Triclosan	bhfdd	1
Caelo	Triclosan	Caelo	2
Caeo/Noweda	Triclosan	15301505	1
Caeo/Sanacorp	Triclosan	18081405	1
Caeolo/Noweda	Triclosan	13247905	1
Caeolo/Phönix	Triclosan	18081416	1
Caeolo	Triclosan	17149809	1
Caesar & Lorenz GmbH	Triclosan	192709016	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	18253721	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	182537001	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	18253708	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	18253717	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	192709016	2
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	17149813	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	18081413	2
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	18081416	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	18253705	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Triclosan	18253730	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Triclosan	18081417	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Triclosan	18253709	2
Caesar & Loretz GmbH, P…	Triclosan	18253710	1
Caesar & Loretz GmbH, P…	Triclosan	18253707	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Triclosan	18081416	1
Caesar & Loretz GmbH/ G…	Triclosan	192709016	2
Caesar & Loretz GmbH/ J…	Triclosan	192709022	2
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Triclosan	192709011	1
Caesar & Loretz GmbH/An…	Triclosan	18081408	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Triclosan	18081417	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Triclosan	192709016	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Triclosan	192709021	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Triclosan	18253708	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Triclosan	192709012	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Triclosan	192709013	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Triclosan	21000428011	1
Caesar & Loretz GmbH/Go...	Triclosan	18253707	1
Caesar & Loretz GmbH/Ho...	Triclosan	192709002	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Triclosan	192709009	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Triclosan	192709012	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Triclosan	192709022	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Triclosan	21000428009	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Triclosan	AP210406-01	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Triclosan	18253707	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Triclosan	18253712	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Triclosan	18253721	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Triclosan	192709014	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Triclosan	21000428003	1
Caesar & Loretz GmbH/Kr...	Triclosan	18253721	1
Caesar & Loretz GmbH/Mi...	Triclosan	18253708	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triclosan	18081407	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triclosan	182537002	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triclosan	18253711	3
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triclosan	192709007	2
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triclosan	192709018	4
Caesar & Loretz GmbH/No...	Triclosan	192709020	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	18253718	4
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	18253712	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	182537002	4
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	18253706	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	18253722	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	192709016	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	192709025	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	21000428001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Triclosan	21000428003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triclosan	18253711	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triclosan	18253721	2
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triclosan	18253722	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triclosan	192709011	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triclosan	192709013	2
Caesar & Loretz GmbH/sa...	Triclosan	192709021	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triclosan	192709021	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa...	Triclosan	21000428009	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	15081416	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	1609005-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	16280811	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	17149806	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	17149813	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	17149821	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081403	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081410	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081413	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081414	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081416	4
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18081417	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	182537001	8
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	182537002	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253702	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253705	8
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253706	12
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253707	5
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253708	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253709	9
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253710	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253711	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253712	4
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253714	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253716	17
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253717	4
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253718	5
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253721	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253722	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253724	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	18253726	5
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	190100602	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	1912002-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	1912002-04	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709002	4
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709003	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709004	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709009	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709010	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709011	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709012	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709013	5
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709014	4
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709015	6
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709016	5
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709018	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709020	5
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709021	11
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709022	4
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709023	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	192709025	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	19279003	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	2001027-01	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	21000428001	4
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	21000428003	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	21000428004	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	21000428008	3
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	21000428009	2
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	21000428010	1
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	21000428011	5
Caesar & Loretz GmbH	Triclosan	AP210205-02	1
Caesar & Loretz Hilden/...	Triclosan	192709013	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18081408	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18081413	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18081414	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18081417	2
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	182537001	2
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18253707	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18253709	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18253710	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18253717	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	18253726	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	192709002	1
Caesar & Loretz Hilden	Triclosan	192709011	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Triclosan	17149812	1
Caesar & Loretz/AHC	Triclosan	16084603	2
Caesar & Loretz/AHD	Triclosan	14121209	1
Caesar & Loretz	Triclosan	17081705	1
Caesar u Loretz	Triclosan	15301503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar und Loretz GmbH	Triclosan	17149808	1
Caesar und Loretz	Triclosan	15301502	1
Caesar&Lorenz / Gehe	Triclosan	18253716	1
Caesar&Lorenz / Gehe	Triclosan	18253722	1
Caesar&Lorenz	Triclosan	17081707	1
Caesar&Lorenz	Triclosan	21000428001	1
Caesar&Lorenz	Triclosan	21000428010	1
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	14121215	2
Caesar&Loretz GmbH/Anzag	Triclosan	15203603	2
Caesar&Loretz GmbH/Sana...	Triclosan	15301505	1
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	16084609	1
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	16280808	1
Caesar&Loretz GmbH	Triclosan	192709002	1
Caesar&Loretz,AHC,12.12...	Triclosan	16084618	1
Caesar&loretz,Phönix	Triclosan	15203606	1
caesar&loretz,Phönix	Triclosan	15203607	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12145910	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	12359104	1
Caesar/Lorenz	Triclosan	13247904	1
Caleo/Phönix	Triclosan	17081711	1
Carlo/Phönix/23,50	Triclosan	1901006-01	1
Cealo/AHD	Triclosan	14F23-B02-295947	1
Cealo/Anzag	Triclosan	182537002	1
Cealo/Gehe	Triclosan	17149807	1
Cealo	Triclosan	16280801	1
Cealo	Triclosan	17081723	1
Cealo	Triclosan	71215/1Gie	1
Celo/Phonix	Triclosan	16084611	1
Crystal pharma/ Oberl.-...	Triclosan	15203603	1
DAB 2008	Triclosan	12003201	2
Delta Apotheke	Triclosan	17149822	1
E Plus	Triclosan	16280808	1
E Plus	Triclosan	17081705	1
Easy Höchst	Triclosan	17149822	1
ebe a	Triclosan	14121207	1
Eigenproduktion	Triclosan	13A11-N03	1
EuRho / 30	Triclosan	1401038-01	1
EuRho / fiebig	Triclosan	1705011-01	1
EuRho / Fiebig	Triclosan	2001027	1
EuRho /11	Triclosan	1912002-01	1
EuRho Gehe	Triclosan	1801049-01	1
EuRho GEHE	Triclosan	1912002-01	2
EuRho/ Phoenix	Triclosan	2101029-01	1
eurho/AHC	Triclosan	2001027-01	1
EuRho/Gehe	Triclosan	1912002-02	1
EuRho/Gehe	Triclosan	2001027-01	1
EuRho/Noweda	Triclosan	1708025-01	2
EuRho/Noweda	Triclosan	1901006-03	1
EuRho/Phoenix	Triclosan	1401038-01	1
EuRho/Phönix	Triclosan	1307050-01	2
Eurho/Sanacorp	Triclosan	2101029-01	1
EuRho	Triclosan	1107030-01	2
EuRho	Triclosan	1202018-01	1
EuRho	Triclosan	1206034-02	2
EuRho	Triclosan	1408024-01	1
EuRho	Triclosan	151004501	1
EuRho	Triclosan	1705011-01	1
EuRho	Triclosan	1708025-01	1
EuRho	Triclosan	1901006-01	1
EuRho	Triclosan	1901006-02	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Triclosan	1901006-03	1
EuRho	Triclosan	1912002-01	1
EuRho	Triclosan	2101029-01	1
EuRhoNoweda	Triclosan	1602003-01	1
Euro OCT/Noweda	Triclosan	1501032-02	1
Euro OTC	Triclosan		10
Euro OTC	Triclosan	/19/07/3301	1
Euro OTC	Triclosan	1107030-01	3
Euro OTC	Triclosan	1202018-01	1
Euro OTC	Triclosan	1202018-02	2
Euro OTC	Triclosan	120203-02	1
Euro OTC	Triclosan	1206034-01	1
Euro OTC	Triclosan	120603402	1
Euro OTC	Triclosan	1206034-02	3
Euro OTC	Triclosan	1211025-01	11
Euro OTC	Triclosan	12276023	2
Euro OTC	Triclosan	12276024	1
Euro OTC	Triclosan	12276027	3
Euro OTC	Triclosan	12276028	5
Euro OTC	Triclosan	1245	1
Euro OTC	Triclosan	130301101	1
Euro OTC	Triclosan	1303011-01	5
Euro OTC	Triclosan	1307050-01	6
Euro OTC	Triclosan	13247904	1
Euro OTC	Triclosan	13H08-N10	1
Euro OTC	Triclosan	140103801	1
Euro OTC	Triclosan	1401038-01	10
Euro OTC	Triclosan	140603201	1
Euro OTC	Triclosan	1406032-01	10
Euro OTC	Triclosan	1408024-01	6
Euro OTC	Triclosan	14121204	1
Euro OTC	Triclosan	14F23-B02-295948	1
Euro OTC	Triclosan	1501032-01	10
Euro OTC	Triclosan	1501032-02	4
Euro OTC	Triclosan	150500901	1
Euro OTC	Triclosan	1505009-01	12
Euro OTC	Triclosan	15058946	2
Euro OTC	Triclosan	1507041-01	7
Euro OTC	Triclosan	151004501	1
Euro OTC	Triclosan	1510045-01	19
Euro OTC	Triclosan	15150229	2
Euro OTC	Triclosan	15203607	3
Euro OTC	Triclosan	1550229	1
Euro OTC	Triclosan	15C10-B06-312981	1
Euro OTC	Triclosan	15C10-B06-312982	1
Euro OTC	Triclosan	15G07-B03-310036	1
Euro OTC	Triclosan	15G07-B03-310040	1
Euro OTC	Triclosan	1602003	2
Euro OTC	Triclosan	160200301	1
Euro OTC	Triclosan	1602003-01	29
Euro OTC	Triclosan	16047002-01	1
Euro OTC	Triclosan	160531T	1
Euro OTC	Triclosan	160700201	1
Euro OTC	Triclosan	1607002-01	32
Euro OTC	Triclosan	160702-01	1
Euro OTC	Triclosan	16084614	1
Euro OTC	Triclosan	160900-02	1
Euro OTC	Triclosan	1609005-01	30
Euro OTC	Triclosan	160900502	1
Euro OTC	Triclosan	1609005-02	27

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	16280820	1
Euro OTC	Triclosan	169005-02	1
Euro OTC	Triclosan	1701032	1
Euro OTC	Triclosan	1701032_01	1
Euro OTC	Triclosan	1701032-01	17
Euro OTC	Triclosan	170103202	1
Euro OTC	Triclosan	1701032-02	15
Euro OTC	Triclosan	1701037-01	1
Euro OTC	Triclosan	170113T1609005-01	1
Euro OTC	Triclosan	170132-01	1
Euro OTC	Triclosan	170501101	2
Euro OTC	Triclosan	1705011-01	49
Euro OTC	Triclosan	170511-01	1
Euro OTC	Triclosan	170511-010012276028	1
Euro OTC	Triclosan	170526T/1701032-02	1
Euro OTC	Triclosan	17080-01	1
Euro OTC	Triclosan	1708025	1
Euro OTC	Triclosan	1708025_01	1
Euro OTC	Triclosan	170802501	2
Euro OTC	Triclosan	1708025-01	46
Euro OTC	Triclosan	1708025-01P-181001-3	1
Euro OTC	Triclosan	1708025-01P181129-4	1
Euro OTC	Triclosan	17081703	1
Euro OTC	Triclosan	17081722	1
Euro OTC	Triclosan	170825-01	1
Euro OTC	Triclosan	171121T/1705011-01	1
Euro OTC	Triclosan	17149806	1
Euro OTC	Triclosan	17149808	1
Euro OTC	Triclosan	17149812	1
Euro OTC	Triclosan	17149815	1
Euro OTC	Triclosan	17K02-B06-343548	2
Euro OTC	Triclosan	1801049	1
Euro OTC	Triclosan	1801049-01	12
Euro OTC	Triclosan	1801049-21	1
Euro OTC	Triclosan	180149-01	1
Euro OTC	Triclosan	1805001-01	1
Euro OTC	Triclosan	18253706	2
Euro OTC	Triclosan	1901006	1
Euro OTC	Triclosan	190100601	2
Euro OTC	Triclosan	1901006-01	54
Euro OTC	Triclosan	190100602	2
Euro OTC	Triclosan	1901006-02	32
Euro OTC	Triclosan	1901006-03	16
Euro OTC	Triclosan	1901006-1P-190506-2	1
Euro OTC	Triclosan	191006-02	1
Euro OTC	Triclosan	19120002-02	1
Euro OTC	Triclosan	19120003	1
Euro OTC	Triclosan	1912001-01	1
Euro OTC	Triclosan	1912002	2
Euro OTC	Triclosan	191200201	4
Euro OTC	Triclosan	1912002-01	37
Euro OTC	Triclosan	1912002-02	14
Euro OTC	Triclosan	1912002-03	28
Euro OTC	Triclosan	1912002-04	15
Euro OTC	Triclosan	19122002-03	1
Euro OTC	Triclosan	20001027-01	1
Euro OTC	Triclosan	2001027-01	23
Euro OTC	Triclosan	2101029	1
Euro OTC	Triclosan	2101029-01	5
Euro OTC	Triclosan	3078439	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Triclosan	5860088	1
Euro OTC	Triclosan	700228	1
Euro OTC	Triclosan	CHB1303011-01	1
Euro OTC	Triclosan	K/00111809334	1
Euro UTC	Triclosan	1510045-01	1
Euro/Anzag	Triclosan	1607002-01	1
Euro/Gehe	Triclosan	1602003-01	1
Euro/Noweda	Triclosan	1607002-01	1
Euro/Phönix	Triclosan	160900502	1
Euro/Phönix	Triclosan	170103201	1
Euro/Phönix	Triclosan	1901006	2
Euro/Sanacorp	Triclosan	1701032-01	1
Euro/Sanacorp	Triclosan	1912002-01	1
Euro	Triclosan	2001027-01	1
Euroct/Gehe	Triclosan	1510045-01	2
EuRoh/ Gehe	Triclosan	17149821	1
EuRoh/ Gehe	Triclosan	1901006-02	1
EuRoh/ Gehe	Triclosan	191200202	1
Euroo/direkt	Triclosan	1705011-01	1
Europ Ots Pharma	Triclosan	13DO2-NO2	1
EurRho/Gehe	Triclosan		1
Fagro/Gehe	Triclosan	13H08-N10	1
Fagro/Sanacorp	Triclosan	TCS0214037	1
Fagron	Triclosan		5
Fagron	Triclosan	10006226	2
Fagron	Triclosan	1006226	1
Fagron	Triclosan	10112014C	1
Fagron	Triclosan	10666066	2
Fagron	Triclosan	106666066	1
Fagron	Triclosan	10J18-N01	2
Fagron	Triclosan	11238004	1
Fagron	Triclosan	11777748	4
Fagron	Triclosan	11A05-N13	2
Fagron	Triclosan	11c21-n05	1
Fagron	Triclosan	11D20-N10	1
Fagron	Triclosan	11h09-n02	1
Fagron	Triclosan	11H09-N02	6
Fagron	Triclosan	11J28-n02	1
Fagron	Triclosan	11J28-N02	4
Fagron	Triclosan	11L19-N11	7
Fagron	Triclosan	1209213402	1
Fagron	Triclosan	1214I03402	1
Fagron	Triclosan	12c21-n05	3
Fagron	Triclosan	12C21-N05	23
Fagron	Triclosan	12G09-N09	5
Fagron	Triclosan	12G09-no9	1
Fagron	Triclosan	12g17-n04	2
Fagron	Triclosan	12G17-n04	2
Fagron	Triclosan	12G17N04	1
Fagron	Triclosan	12G17-N04	30
Fagron	Triclosan	12l06-n01	1
Fagron	Triclosan	12L06-n01	1
Fagron	Triclosan	12L06-N01	35
Fagron	Triclosan	13092012C	1
Fagron	Triclosan	13a11n03	1
Fagron	Triclosan	13A11N03	1
Fagron	Triclosan	13A11-N03	10
Fagron	Triclosan	13A11-NO3	1
Fagron	Triclosan	13C10-B06-312981	1
Fagron	Triclosan	13d02-n02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	13d02-N02	1
Fagron	Triclosan	13D02N02	1
Fagron	Triclosan	13D02-N02	66
Fagron	Triclosan	13D02-N-02	1
Fagron	Triclosan	13Do2-N02	1
Fagron	Triclosan	13DO2-NO2	1
Fagron	Triclosan	13h08-n10	1
Fagron	Triclosan	13H08N10	2
Fagron	Triclosan	13H08-N10	30
Fagron	Triclosan	13H08-N-10	1
Fagron	Triclosan	13H08-N100450/1231	1
Fagron	Triclosan	13h09-n01	1
Fagron	Triclosan	13H09N01	2
Fagron	Triclosan	13H09-N01	60
Fagron	Triclosan	13H09-N011296/2856	1
Fagron	Triclosan	13H09-No1	1
Fagron	Triclosan	13L18-35-289995	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35	12
Fagron	Triclosan	13L18-B35_289995	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289983	10
Fagron	Triclosan	13l18-b35-289984	1
Fagron	Triclosan	13L18B35289984	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289984	5
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289985	12
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Fagron	Triclosan	13L-18-B35-289985	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289986	5
Fagron	Triclosan	13L18B35289987	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289987	6
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289988	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289992	2
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289993	4
Fagron	Triclosan	13l18-b35-289994	1
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289994	7
Fagron	Triclosan	13L18-B35-289995	8
Fagron	Triclosan	14022014C	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02	5
Fagron	Triclosan	14F23-B02_295756	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-293852	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295756	2
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295757	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02295757	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295757	6
Fagron	Triclosan	14f23-b02-295758	3
Fagron	Triclosan	14F23B02295758	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295758	12
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295759	9
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295760	10
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295761	11
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295762	3
Fagron	Triclosan	14F23B02295763	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295763	3
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295764	2
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295765	6
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295947	4
Fagron	Triclosan	14F23-B02-295948	4
Fagron	Triclosan	14F23-B02-2959947	1
Fagron	Triclosan	14F23B02300219	1
Fagron	Triclosan	14F23-B02-300219	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	14F23-Bo2-295947	1
Fagron	Triclosan	14F-B02-293859	1
Fagron	Triclosan	151010-B06-312984	1
Fagron	Triclosan	15203604	1
Fagron	Triclosan	15301510	1
Fagron	Triclosan	15607-B03-310035	1
Fagron	Triclosan	15C10-806-312981	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06	5
Fagron	Triclosan	15C10-B06_312980	1
Fagron	Triclosan	15C10B06310031	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310031	7
Fagron	Triclosan	15C10-B06-310032	4
Fagron	Triclosan	15c10-B06-311161	1
Fagron	Triclosan	15C10B06311161	2
Fagron	Triclosan	15C10-B06-311161	11
Fagron	Triclosan	15c10-b06-312980	1
Fagron	Triclosan	15c10-B06-312980	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312980	6
Fagron	Triclosan	15c10-b06-312981	1
Fagron	Triclosan	15c10-B06-312981	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312981	27
Fagron	Triclosan	15C10B06312982	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312982	14
Fagron	Triclosan	15C10B06312983	1
Fagron	Triclosan	15C10-B06-312983	7
Fagron	Triclosan	15C10-B06-3161	1
Fagron	Triclosan	15C-B06-312982	1
Fagron	Triclosan	15G01-B03-310038	1
Fagron	Triclosan	15G047-B03-0001	1
Fagron	Triclosan	15G07	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03	3
Fagron	Triclosan	15G07-B03_310037	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-30037	1
Fagron	Triclosan	15g07-b03-310035	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310035	9
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310036	4
Fagron	Triclosan	15G07B03310037	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310037	13
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310038	6
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310039	3
Fagron	Triclosan	15G07B03310040	1
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310040	5
Fagron	Triclosan	15G07-B03-310041	1
Fagron	Triclosan	160614	1
Fagron	Triclosan	16084603	1
Fagron	Triclosan	16084614	1
Fagron	Triclosan	1609005-02	2
Fagron	Triclosan	1708025-01	2
Fagron	Triclosan	17081702	1
Fagron	Triclosan	1710025	8
Fagron	Triclosan	17148812	1
Fagron	Triclosan	17149808	1
Fagron	Triclosan	17149814	3
Fagron	Triclosan	17149815	1
Fagron	Triclosan	17149817	2
Fagron	Triclosan	17149819	1
Fagron	Triclosan	17G07-B03-310038	1
Fagron	Triclosan	17K02	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06	8
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343543	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343544	10
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343545	2
Fagron	Triclosan	17K02-B06343546	1
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343546	15
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343547	6
Fagron	Triclosan	17K02-B06-343548	4
Fagron	Triclosan	17K02-B06-34547	1
Fagron	Triclosan	18081414	1
Fagron	Triclosan	18082014B	1
Fagron	Triclosan	18253706	2
Fagron	Triclosan	1901006-01	1
Fagron	Triclosan	190282002	1
Fagron	Triclosan	190615A	1
Fagron	Triclosan	1912002-02	2
Fagron	Triclosan	200315B	1
Fagron	Triclosan	20J30-B03	1
Fagron	Triclosan	20J30-B03-2046408	1
Fagron	Triclosan	2513Q-03402	1
Fagron	Triclosan	2901313402	1
Fagron	Triclosan	2914E-03402	1
Fagron	Triclosan	434083	1
Fagron	Triclosan	4394083	1
Fagron	Triclosan	4516I-03402	1
Fagron	Triclosan	5846205	2
Fagron	Triclosan	6012014E	1
Fagron	Triclosan	700228-0005	1
Fagron	Triclosan	90000383	1
Fagron	Triclosan	9000383	2
Fagron	Triclosan	C12H7Cl3O2	1
Fagron	Triclosan	KOO1-1/14/12/823	1
Fagron	Triclosan	TCS0214037	2
Fargon/Fönix	Triclosan	170817285	1
Fargon/Noweda	Triclosan	18081414	1
Fargon	Triclosan	12C21-NO5	1
fargon	Triclosan	12G17-N04	1
Fargon	Triclosan	13D02-N02	2
Fargon	Triclosan	14F23-B02-295948	1
Fargon	Triclosan	4394403	1
Faron	Triclosan	14F23-B02-300219	2
Fiebig	Triclosan	15C10-B06-312923	1
Fiebig	Triclosan	1607002-01	1
Fiebig	Triclosan	16280811	1
Fiebig	Triclosan	17149813	1
Fiebig	Triclosan	17149814	1
Fiebig	Triclosan	17149819	1
Fiebig	Triclosan	17149821	1
Fiebig	Triclosan	18081413	2
Fischar/Gehe	Triclosan	13D02-N02	1
Fragron	Triclosan	13D02-N02	1
Fragron	Triclosan	15G07-B03-310040	1
GEHE 17.06.2014	Triclosan	14052102	1
GEHE 22.04.2014	Triclosan	13391804	1
Gehe amax	Triclosan	15301503	1
Gehe/Fragon	Triclosan	15C10B06312981	2
Gehe	Triclosan		1
Gehe	Triclosan	11J28-N02	1
Gehe	Triclosan	12145910	1
Gehe	Triclosan	12359104	1
Gehe	Triclosan	12359105	1
Gehe	Triclosan	12359112	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Triclosan	12359114	1
Gehe	Triclosan	12106-n01	1
Gehe	Triclosan	13391804	2
Gehe	Triclosan	13391811	1
Gehe	Triclosan	13A11-N03	1
Gehe	Triclosan	13D02-N02	1
Gehe	Triclosan	13L18-B35-289992	1
Gehe	Triclosan	14052105	1
Gehe	Triclosan	1408024-01	2
Gehe	Triclosan	14121210	1
Gehe	Triclosan	14121211	1
Gehe	Triclosan	14205904	1
Gehe	Triclosan	14F23B02295947	1
Gehe	Triclosan	14F23-B02-295947	1
Gehe	Triclosan	1505009-01	1
Gehe	Triclosan	16084614	1
Gehe	Triclosan	16280801	2
Gehe	Triclosan	16280808	1
Gehe	Triclosan	16280811	1
Gehe	Triclosan	1701032-01	1
GEHE	Triclosan	1701032-01	1
Gehe	Triclosan	1701032-02	1
GEHE	Triclosan	1701032-02	1
Gehe	Triclosan	1705011-01	1
Gehe	Triclosan	17081710	1
GEHE	Triclosan	17081710	1
Gehe	Triclosan	17149806	1
Gehe	Triclosan	17149809	1
Gehe	Triclosan	17149816	1
Gehe	Triclosan	17149820	1
GEHE	Triclosan	17149824	1
Gehe	Triclosan	18081408	1
Gehe	Triclosan	18253706	1
Gehe	Triclosan	18253709	1
Gehe	Triclosan	18253716	1
GEHE	Triclosan	18253724	1
Gehe	Triclosan	1901006-01	4
Gehe	Triclosan	190100602	1
Gehe	Triclosan	1912002-02	3
gehe	Triclosan	1912002-03	1
Gehe	Triclosan	1912002-03	1
Gehe	Triclosan	2001027-01	1
Gehe	Triclosan	2101029-01	1
Gehe	Triclosan	Caelo	2
Gehe-Fragon	Triclosan	14F23B02300219	2
Gehe-Fragon	Triclosan	15G07B03310036	2
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13H09-N01	2
Gutenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35	1
Henry Lamotte/ Noweda	Triclosan	15203606	1
Ichtyhol Gesellschaft//...	Triclosan	1701032-02	1
Jenne	Triclosan	18081417	3
Jiangsu EqualChem Co.LT...	Triclosan	1710025	1
Kehr.09.07.2020	Triclosan	2001027-01	1
Klosterring	Triclosan	18081405	1
Kremer/Phönix	Triclosan	15/157/T	1
Krieger	Triclosan	12g17-N04	1
Kumar Organic Products ...	Triclosan	182537001	1
Kumar Organic/Noweda	Triclosan	15C10-B06	1
Kumar/Noweda	Triclosan		1
Kumar/Noweda	Triclosan	K0011/19/07/337	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kumar/Phoenix	Triclosan		2
L12	Triclosan	16280819	1
L12	Triclosan	1628081917181722	1
L12	Triclosan	18081408	1
L30/Alliance	Triclosan	1607002-01	1
Midas	Triclosan	17081714	2
Midas	Triclosan	17081721	1
Midas	Triclosan	17149815	1
Midas	Triclosan	17149819	1
Mvda_23.01.2019	Triclosan	18081416	1
Nachprüfung	Triclosan	AP200710-04	1
Noveda	Triclosan	18253707	1
now	Triclosan	18257001	1
Nowed 18.12.2014	Triclosan	14121210	2
Noweda 06.12.2019	Triclosan	18253721	1
Noweda 15.7.17	Triclosan	16280817	1
Noweda/EuRo	Triclosan	1801049-01	1
Noweda	Triclosan	12359107	1
Noweda	Triclosan	12G17-N04	2
Noweda	Triclosan	13247903	1
noweda	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Noweda	Triclosan	1408024-01	1
Noweda	Triclosan	14F23-B02-295765	1
Noweda	Triclosan	15203603	2
Noweda	Triclosan	15203604	1
Noweda	Triclosan	16280818	1
Noweda	Triclosan	1705011-01	1
Noweda	Triclosan	17081703	1
Noweda	Triclosan	17081710	1
Noweda	Triclosan	17081711	1
Noweda	Triclosan	17081714	1
Noweda	Triclosan	17081721	1
Noweda	Triclosan	17081724	1
Noweda	Triclosan	17149801	1
Noweda	Triclosan	17149805	1
Noweda	Triclosan	17149815	1
Noweda	Triclosan	17K02-B06	1
Noweda	Triclosan	17K02-B06-343547	2
Noweda	Triclosan	18081413	1
Noweda	Triclosan	18081417	1
Noweda	Triclosan	182537002	1
Noweda	Triclosan	18253705	1
Noweda	Triclosan	18253708	2
Noweda	Triclosan	18253716	2
Noweda	Triclosan	1912002-01	2
Noweda	Triclosan	192709011	1
Noweda	Triclosan	192709012	1
Noweda	Triclosan	192709022	2
Ph.Eur 8.0	Triclosan	17081705	1
Phoenix 19.11.14	Triclosan	14121207	1
Phoenix	Triclosan	12003202	1
Phoenix	Triclosan	14205903	1
Phoenix	Triclosan	15C10-B06	1
Phoenix	Triclosan	16084614	1
Phoenix	Triclosan	1609005-02	1
Phoenix	Triclosan	16280809	2
Phoenix	Triclosan	1701032-01	1
Phoenix	Triclosan	1701032-02	1
Phoenix	Triclosan	17081721	1
Phoenix	Triclosan	17081723	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Triclosan	17081726	1
Phoenix	Triclosan	17149809	1
Phoenix	Triclosan	17149820	1
Phoenix	Triclosan	17K02-B06-343547	1
Phoenix	Triclosan	18081407	1
Phoenix	Triclosan	18081408	1
Phoenix	Triclosan	18081414	1
Phoenix	Triclosan	18253705	1
Phoenix	Triclosan	18253706	1
Phoenix	Triclosan	18253708	1
Phoenix	Triclosan	18253716	2
Phoenix	Triclosan	18253717	1
Phoenix	Triclosan	18253718	1
Phoenix	Triclosan	18253721	3
Phoenix	Triclosan	1901006-01	1
Phoenix	Triclosan	3417	1
Phönix 27.6.2019	Triclosan	18253705	1
Phönix 5.4.19	Triclosan	18253706	2
Phönix Berlin / Lamotte	Triclosan	17081711	1
Phönix Gotha	Triclosan	13391807	1
Phönix Gotha	Triclosan	1408024-01	2
Phönix Mvda 3.7.2019	Triclosan	18253714	1
Phönix/Fagon	Triclosan	15C10-B06-312981	1
Phönix	Triclosan		1
Phönix	Triclosan	12145908	1
Phönix	Triclosan	12359109	1
Phönix	Triclosan	12359111	1
Phönix	Triclosan	12L06-N01	1
Phönix	Triclosan	13A11-N03	1
Phönix	Triclosan	13H09-N01	1
Phonix	Triclosan	13L18-B35	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289985	1
Phönix	Triclosan	13L18-B35-289995	2
Phönix	Triclosan	13L8-B35	1
Phönix	Triclosan	1516A-03402	1
Phönix	Triclosan	16280801	1
Phönix	Triclosan	16280811	2
Phönix	Triclosan	17081710	1
phönix	Triclosan	17081712	1
Phönix	Triclosan	17081725	1
Phönix	Triclosan	17149808	1
Phönix	Triclosan	17149815	1
Phönix	Triclosan	17149821	1
Phönix	Triclosan	17k02-b06-343544	1
Phönix	Triclosan	18081415	1
Phönix	Triclosan	18253706	1
Phönix	Triclosan	18253721	2
Phönix	Triclosan	1912002-02	1
Phönix	Triclosan	192709004	2
Phönix	Triclosan	192709020	3
Phönix	Triclosan	3180	1
Raben-Apotheke Mildenau	Triclosan	13L18-B35-289984	2
Rondell Apotheke	Triclosan	11965460	1
Röntgen	Triclosan	17K02-B06-343546	1
Röntgen	Triclosan	1801049-01	1
Röntgen	Triclosan	1912002-03	2
Röntgen	Triclosan	2101029-01	2
Sana 06.11.14 EK 3,38	Triclosan	14121209	1
sana corp	Triclosan	12359106	1
sanacorb	Triclosan	18253711	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sanacorp 28.05.2019 5,55EUR	Triclosan	1901006-01	1
Sanacorp WE: 30.04.18 E...	Triclosan	1708025-01	1
Sanacorp WE:05.09.16 ...	Triclosan	1602003-01	2
Sanacorp	Triclosan		1
Sanacorp	Triclosan	10666066	1
Sanacorp	Triclosan	12359105	2
Sanacorp	Triclosan	12359106	1
Sanacorp	Triclosan	13247904	2
Sanacorp	Triclosan	13391807	2
Sanacorp	Triclosan	13D02-N02	1
Sanacorp	Triclosan	13H09-N01	1
sanacorp	Triclosan	13L18-B35-289987	1
Sanacorp	Triclosan	14052103	1
Sanacorp	Triclosan	14121211	1
Sanacorp	Triclosan	14121215	1
Sanacorp	Triclosan	1505009-01	1
Sanacorp	Triclosan	151004501	1
Sanacorp	Triclosan	17081717	1
Sanacorp	Triclosan	17081725	1
Sanacorp	Triclosan	17149806	1
Sanacorp	Triclosan	17149807	1
Sanacorp	Triclosan	17149808	1
Sanacorp	Triclosan	17149812	1
Sanacorp	Triclosan	17149814	1
Sanacorp	Triclosan	17149821	1
Sanacorp	Triclosan	18081405	2
Sanacorp	Triclosan	18081415	1
Sanacorp	Triclosan	18081416	1
Sanacorp	Triclosan	182537001	1
Sanacorp	Triclosan	182537002	1
Sanacorp	Triclosan	18253702	1
Sanacorp	Triclosan	18253707	1
Sanacorp	Triclosan	18253710	1
Sanacorp	Triclosan	18253711	1
Sanacorp	Triclosan	18253712	1
sanacorp	Triclosan	18253726	1
sanacorp	Triclosan	1901006-02	1
Sanacorp	Triclosan	1912002-04	1
Sanacorp	Triclosan	192709003	1
Sanacorp	Triclosan	192709022	1
Sanacorp	Triclosan	26/AKD1	1
Sanacorp	Triclosan	28/AKD4	1
Sonnenberg-Apotheke	Triclosan	13L18-B35-289995	1
Spangropharm	Triclosan	13D02-V02	1
triclosan	Triclosan	15C10-B06-310032	1
WE:02.04.2016 Sanacorp ...	Triclosan	15C10-B06-312982	3

- 177 483 Spektren von 1177 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 978 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Triclosan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	410	0	133 291
Typ B	0	580	0	146 094
Typ C	0	5238	7	177 483

Die Substanz/Substanzgruppe *Triclosan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5366 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9655 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8665 % (> 99,8093 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21509	22373	3,89	261,37
21591	22373	4,97	260,66
21615	22373	6,50	259,98
21856	21856	0,00	259,90
22227	22227	0,00	260,15
22373	22373	0,00	260,95
22987	22987	0,00	259,63
23915	22227	13,05	259,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Trometamol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20004-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Trometamol; Trometamolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Trometamol	7	4	187

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Arginin	121,89	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Trometamol	14050002	21358	40	20140220
Caelo	Trometamol	161688	22629	40	20160615*
Caelo	Trometamol	16168810	23498	40	20160615
Caelo	Trometamol	22000894	26112	40	20220331*
Caelo	Trometamol	22000894	26112SI	20	20220331*
Euro OTC	Trometamol	1803016	24063	40	20180320*
Fagron	Trometamol	13E22-N05	20856	40	AR-17-FG-016395-01
Fagron	Trometamol	18A23-B10-351258	24816	40	20180306

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 300 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 401 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Trometamol*.

- 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	Trometamol	173208	23787	40
Caelo	Trometamol	190887	25206	40
Caelo	Trometamol	20002276	25640	40
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23516	40
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	23517	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1178 Spektren von 592 *Apo-Ident*-Kunden aus 194 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Trometamol*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 185 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Trometamol	13095910	1
AHD	Trometamol	17320801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
AHD	Trometamol	18197103	1
Anzag	Trometamol	12113512	1
ANZAG	Trometamol	12113512	1
Anzag	Trometamol	13095911	1
Bartschat	Trometamol	190887007	1
Bombastus	Trometamol	17320811	1
Bombastus	Trometamol	18197103	1
Caelo	Trometamol		5
Caelo	Trometamol	1001312519	1
Caelo	Trometamol	11160706	1
Caelo	Trometamol	11160707	1
Caelo	Trometamol	11160711	1
Caelo	Trometamol	11160714	2
Caelo	Trometamol	1119I-02519	1
Caelo	Trometamol	11376005	5
Caelo	Trometamol	11376006	8
Caelo	Trometamol	1180116	1
Caelo	Trometamol	12113502	3
Caelo	Trometamol	12113505	1
Caelo	Trometamol	12113506	9
Caelo	Trometamol	12113507	3
Caelo	Trometamol	12113510	2
Caelo	Trometamol	12113511	1
Caelo	Trometamol	12113512	10
Caelo	Trometamol	12113515	4
Caelo	Trometamol	13051401	1
Caelo	Trometamol	13095901	10
Caelo	Trometamol	13095902	10
Caelo	Trometamol	13095905	1
Caelo	Trometamol	13095910	5
Caelo	Trometamol	13095911	12
Caelo	Trometamol	13095912	14
Caelo	Trometamol	13095913	3
Caelo	Trometamol	13095915	4
Caelo	Trometamol	13339103	8
Caelo	Trometamol	13339107	8
Caelo	Trometamol	13339108	11
Caelo	Trometamol	1339103	1
Caelo	Trometamol	13C-08-N07	1
Caelo	Trometamol	14050002	7
Caelo	Trometamol	14050003	2
Caelo	Trometamol	14050004	4
Caelo	Trometamol	14050006	1
Caelo	Trometamol	14332402	23
Caelo	Trometamol	14332403	1
Caelo	Trometamol	14332404	1
Caelo	Trometamol	14F19B03304293	1
Caelo	Trometamol	14F19-B03-304293	1
Caelo	Trometamol	150703	1
Caelo	Trometamol	15070304	10
Caelo	Trometamol	15070307	4
Caelo	Trometamol	15070308	29
Caelo	Trometamol	15070309	1
Caelo	Trometamol	15070311	25
Caelo	Trometamol	15094401	15
Caelo	Trometamol	15094404	1
Caelo	Trometamol	15277602	1
Caelo	Trometamol	15377602	25
Caelo	Trometamol	15377604	2
Caelo	Trometamol	15377605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	15377607	30
Caelo	Trometamol	15377611	30
Caelo	Trometamol	15377661	1
Caelo	Trometamol	161013T/15377607	1
Caelo	Trometamol	161668810	1
Caelo	Trometamol	16168801	1
Caelo	Trometamol	16168807	1
Caelo	Trometamol	16168810	39
Caelo	Trometamol	16168812	2
Caelo	Trometamol	16168816	2
Caelo	Trometamol	16168819	17
Caelo	Trometamol	16168820	25
Caelo	Trometamol	16168825	2
Caelo	Trometamol	1618810	2
Caelo	Trometamol	16D14-b-09-328729	1
Caelo	Trometamol	17020304	16
Caelo	Trometamol	17053184	1
Caelo	Trometamol	171978	1
Caelo	Trometamol	17197804	29
Caelo	Trometamol	17197806	3
Caelo	Trometamol	17197809	9
Caelo	Trometamol	1719804	1
Caelo	Trometamol	1730804	1
Caelo	Trometamol	17320611	1
Caelo	Trometamol	17320801	40
Caelo	Trometamol	17320801/1160518	1
Caelo	Trometamol	17320802	2
Caelo	Trometamol	17320804	43
Caelo	Trometamol	17320810	2
Caelo	Trometamol	17320811	53
Caelo	Trometamol	17320816	31
Caelo	Trometamol	1732816	1
Caelo	Trometamol	17A16-B14	1
Caelo	Trometamol	18041815	1
Caelo	Trometamol	18081503	1
Caelo	Trometamol	181016182	1
Caelo	Trometamol	18197101	14
Caelo	Trometamol	18197103	23
Caelo	Trometamol	18197109	25
Caelo	Trometamol	18197414	1
Caelo	Trometamol	1897103	1
Caelo	Trometamol	18A23-B10-347884	1
Caelo	Trometamol	18A23-B10-349673	1
Caelo	Trometamol	18H13-B04	1
Caelo	Trometamol	190502205	1
Caelo	Trometamol	190887006	2
Caelo	Trometamol	190887007	30
Caelo	Trometamol	190887009	1
Caelo	Trometamol	19088702	3
Caelo	Trometamol	19088705	35
Caelo	Trometamol	19197103	1
Caelo	Trometamol	200002276005	1
Caelo	Trometamol	20002276003	1
Caelo	Trometamol	20002276004	1
Caelo	Trometamol	20002276005	28
Caelo	Trometamol	20002276006	14
Caelo	Trometamol	20002276009	1
Caelo	Trometamol	20004247003	9
Caelo	Trometamol	20004247016	3
Caelo	Trometamol	2002276006	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Trometamol	21000487001	18
Caelo	Trometamol	2100048701	1
Caelo	Trometamol	21082013A	1
Caelo	Trometamol	213E-02519	1
Caelo	Trometamol	215I-02519	1
Caelo	Trometamol	23062015B	1
Caelo	Trometamol	26111201	1
Caelo	Trometamol	27111304	1
Caelo	Trometamol	314Q2519	1
Caelo	Trometamol	318A-02519	1
Caelo	Trometamol	3308	1
Caelo	Trometamol	3439	1
Caelo	Trometamol	3713E-02519	1
Caelo	Trometamol	4616M-02519	1
Caelo	Trometamol	5012M-02519	1
Caelo	Trometamol	5315I-02519	1
Caelo	Trometamol	8031301	1
Caelo	Trometamol	8721	1
Caelo	Trometamol	914I-02519	1
Caeolo/Sanacorp	Trometamol	18197101	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Trometamol	19088705	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Trometamol	19088705	1
Caesar & Loretz GmbH&/N…	Trometamol	E300003986	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Trometamol	11160714	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Trometamol	13095902	1
Caesar & Loretz GmbH/ AHD	Trometamol	18197108	1
Caesar & Loretz GmbH/An…	Trometamol	190887007	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Trometamol	20002276005	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Trometamol	190887007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Trometamol	20002276006	1
Caesar & Loretz GmbH/Je…	Trometamol	21000487001	2
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Trometamol	18197103	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Trometamol	19088705	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Trometamol	21000487001	1
Caesar & Loretz GmbH/Phoe	Trometamol	190887006	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Trometamol	190887007	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Trometamol	21002838005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Trometamol	17320816	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Trometamol	21000487001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Trometamol	18197103	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	14050003	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	17320811	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	18197101	2
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	18197103	3
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	18197109	4
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	190887006	3
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	190887007	9
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	19088702	1
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	19088705	7
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	20002276005	7
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	20002276006	2
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	20004247003	4
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	20004247016	3
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	21000487001	5
Caesar & Loretz GmbH	Trometamol	21002838005	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Trometamol	20004247003	1
Caesar & Loretz	Trometamol	16168819	1
Caesar&Loretz	Trometamol	16168820	1
Calo, Hilden/ Phönix	Trometamol	18197109	1
Cealo/Anzag	Trometamol	18197103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Celo/Phönix	Trometamol	16168810	1
Euro OTC	Trometamol	1203005-02	3
Euro OTC	Trometamol	15070308	1
Euro OTC	Trometamol	15377602	1
Euro OTC	Trometamol	16168810	1
Euro OTC	Trometamol	17197809	2
Euro OTC	Trometamol	17320804	1
Euro OTC	Trometamol	17320816	1
Euro OTC	Trometamol	18197101	1
Fagron	Trometamol	10B26-N05	1
Fagron	Trometamol	12E25-B40	1
Fagron	Trometamol	12I27-N03	1
Fagron	Trometamol	12I27-No3	1
Fagron	Trometamol	12K14-N05	2
Fagron	Trometamol	12k14no5	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02	1
Fagron	Trometamol	13/19-B02-286158	3
Fagron	Trometamol	13/19-B02-293595	3
Fagron	Trometamol	13119-B02	1
Fagron	Trometamol	13C08-N07	3
Fagron	Trometamol	13E22-N05	5
Fagron	Trometamol	13I19-B02	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	13I19-B02-293595	2
Fagron	Trometamol	13l19-B02-286158	1
Fagron	Trometamol	14F19-B03	1
Fagron	Trometamol	14F19-B03-304293	4
Fagron	Trometamol	16(18A23-B10-347884	1
Fagron	Trometamol	16D14-B09	1
Fagron	Trometamol	16d14-b09-328729	1
Fagron	Trometamol	16D14-B09-328729	2
Fagron	Trometamol	17320816	1
Fagron	Trometamol	17A16-B04	2
Fagron	Trometamol	17A16-B04-334121	4
Fagron	Trometamol	17A16-B04-337589	1
Fagron	Trometamol	17A16-B04-340796	4
Fagron	Trometamol	17A16-B04-345550	1
Fagron	Trometamol	18A23-B10-347884	2
Fagron	Trometamol	18A23-B10-349673	4
Fagron	Trometamol	18A23-B10-351258	3
Fagron	Trometamol	18H13-B04-363961	1
Fagron	Trometamol	18H13-B04-363962	1
Fagron	Trometamol	18H13-B04-370289	4
Fagron	Trometamol	20H05-F06-373066	1
Fagron	Trometamol	20H05-F06-373351	1
Fagron	Trometamol	294101	1
Fagron	Trometamol	610I-02519	1
Fagron	Trometamol	8386E050	1
Fagron	Trometamol	8386H037	1
Fagron	Trometamol	8386J009	1
Fagron	Trometamol	8386K059	1
Fagron	Trometamol	E300003986	2
fargon/gehe	Trometamol	17K23-B04-355709	1
Fargon/Kehr	Trometamol	17A16-B04-337589	1
Fiebig	Trometamol	16168825	1
Fiebig	Trometamol	17320804	1
Gatt-Koller	Trometamol	1801776	1
Gatt-Koller	Trometamol	1804167	1
Gehe 04.11.21 EK:6,97EUR	Trometamol	211105TR	1
Gehe/Fragron	Trometamol	18A23-B10	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Trometamol	11025103	1
Gehe	Trometamol	11160708	1
Gehe	Trometamol	13E22-N05	1
Gehe	Trometamol	15070311	1
Gehe	Trometamol	15377611	1
GEHE	Trometamol	16168810	1
Gehe	Trometamol	17020304	1
Gehe	Trometamol	17A16-B04-345550	1
Gehe	Trometamol	1819701	1
Gehe	Trometamol	18197101	1
GEHE	Trometamol	18A23-B10	1
Gehe	Trometamol	190887007	1
Gehe	Trometamol	19088705	1
Gehe	Trometamol	21000487001	1
Jenne	Trometamol	17320811	1
Klenk	Trometamol	13095902	2
Krieger am 17.08.2018	Trometamol	17320801	1
Merck	Trometamol	8386F017	1
Merck	Trometamol	E300000206913	2
Midas	Trometamol	17197804	1
Nachprüfung	Trometamol	3082019-2	1
Noweda	Trometamol	11376005	1
Noweda	Trometamol	18197101	1
Phoenix/Cealo	Trometamol	16168825	1
Phoenix	Trometamol	16168819	1
Phoenix	Trometamol	17197804	1
Phoenix	Trometamol	17320804	1
Phoenix	Trometamol	18197109	1
Phoenix	Trometamol	3039	1
Phoenix	Trometamol	3114	1
Phoenix	Trometamol	3218	1
Phoenix	Trometamol	3409	1
Phönix Gotha	Trometamol	13/19-B02-286158	1
Phönix Gotha	Trometamol	1319-B02-286158	1
Phönix	Trometamol	12113512	1
Phönix	Trometamol	13095912	2
Phönix	Trometamol	14332402	1
Phönix	Trometamol	16168819	1
phönix	Trometamol	17197804	1
Phönix	Trometamol	17197804	1
Phönix	Trometamol	17320804	2
Phönix	Trometamol	17320816	1
PHÖNIX	Trometamol	20004247003	1
Post Apotheke	Trometamol	18197101	1
Röntgen	Trometamol	17320801	1
Sanacorp	Trometamol	12113506	1
Sanacorp	Trometamol	13095912	1
Sanacorp	Trometamol	15377602	1
Sanacorp	Trometamol	16168820	1
Sanacorp	Trometamol	17320804	1
Sanacorp	Trometamol	18197103	1
Sanacorp	Trometamol	3686G018	1
Sanacorp	Trometamol	8386H037	1
Sanocorp WE:21.05.16 EK…	Trometamol	15070311	2
Spangro 25.02.2019	Trometamol	18197101	1

- 181 550 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 429 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Trometamol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	1176	2	181 550

Die Substanz/Substanzgruppe *Trometamol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,8302 % (> 99,5756 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20856	20856	0,00	212,87
21358	26112	5,90	193,43
22629	22629	0,00	197,92
23498	22629	11,00	215,76
24063	24063	0,00	205,40
24816	22629	9,66	202,63
26112	26112	0,00	195,23

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tropicamid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20598-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tropicamid; Tropicamidum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tropicamid	6	4	43

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Atropinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Ipratropiumbromid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Tyrothricin	159,79	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Tropicamid	2001016	25299	40	20200807*
Euro OTC	Tropicamid	2106001	25709	50	20210720*
Fagron	Tropicamid	14D23-B04-293294	21685	60	AR-15-FG-001641-01
Fagron	Tropicamid	16G19-B05-324829	22885	40	20160905
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-341322	23982	40	1807428
Fagron	Tropicamid	21A11-F03-376917	25665	50	20210120

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 421 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 380 Spektren von 9 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.

- 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
Audor Pharma	Tropicamid	APFP/TD003/09/17/TR	23983	40
Euro OTC	Tropicamid	2203001	26043	40
Fagron	Tropicamid	17D25-B07-336833	23506	40
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362792	25367	40
Euro OTC	Tropicamid	2001016	25299SI†	40
Euro OTC	Tropicamid	2106001	25709SI†	50
Euro OTC	Tropicamid	2203001	26043SI	40
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362792	25367SI	40
Fagron	Tropicamid	21A11-F03-376917	25665SI†	50

- 146 294 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 104 Spektren von 23 *Apo-Ident*-Kunden aus 45 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 43 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ALH	Tropicamid	15F18-B04-310971	1
Caelo	Tropicamid	17J06-B04-348766	1
Euro OTC	Tropicamid	2001016-01	1
Euro OTC	Tropicamid	2106001-01	1
Fagron	Tropicamid	1/06/2000	1
Fagron	Tropicamid	12F18-N06	4
Fagron	Tropicamid	12104-n03	1
Fagron	Tropicamid	14D23B04293294	1
Fagron	Tropicamid	14104-b02-315694	1
Fagron	Tropicamid	14L04B02315694	1
Fagron	Tropicamid	14L04-B02-315694	2
Fagron	Tropicamid	15F18-B04	1
Fagron	Tropicamid	15F18-B04-308977	1
Fagron	Tropicamid	15F18B04312001	1
Fagron	Tropicamid	15F18-B04-312001	1
Fagron	Tropicamid	17D25-B07-336833	6
Fagron	Tropicamid	17J06-B04	2
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-341323	5
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-343279	2
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-348766	4
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-352344	1
Fagron	Tropicamid	17J06-B04-354804	3
Fagron	Tropicamid	18H014-B06-357220	1
Fagron	Tropicamid	18H14-B06	1
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-357220	5
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-359927	5
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362475	3
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362476	8
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362792	1
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362794	6
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-362796	1
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-363716	1
Fagron	Tropicamid	18H14-B06-369986	1
Fagron	Tropicamid	2/05/1008	1
Fagron	Tropicamid	20021302	1
Fagron	Tropicamid	20C06F03-3699807	1
Fagron	Tropicamid	20C06-F03-369987	2
Fagron	Tropicamid	21H13-B17-213648	2
Fagron	Tropicamid	21H13-B17-216490	5
Fagron	Tropicamid	23071508	1
Fagron	Tropicamid	B06-3627902	2
Fagron	Tropicamid	B06-3627904	1
Fagron	Tropicamid	FP/TD/003/09/17	1
Gehe	Tropicamid	15F18-B04	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Tropicamid	15F-18B-04	1
GEHE	Tropicamid	18H14-B06	2
Phoenix	Tropicamid	14L04-B02	2
PHÖNIX	Tropicamid	16G19-B05-324829	1
PHÖNIX	Tropicamid	17J06-B04	5

- 182 624 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 576 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tropicamid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	280	0	133 421
Typ B	0	380	0	146 294
Typ C	0	103	1	182 624

Die Substanz/Substanzgruppe *Tropicamid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,0385 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21685	21685	0,00	225,89
22885	23982	11,38	224,15
23982	23982	0,00	227,15
25299	25299	0,00	224,89
25665	25709	5,08	222,97
25709	25709	0,00	224,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tryptophan**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20336-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tryptophan; L-Tryptophan; Tryptophanum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tryptophan	7	5	10

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Natriumcromoglicat	222,06	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Tryptophan	1506003	21866	60	20150630*
Euro OTC	Tryptophan	1506003	21871	60	20150630*
Euro OTC	Tryptophan	1712006	23876	40	20180105*
Euro OTC	Tryptophan	1910016	24972	40	20191106*
Euro OTC	Tryptophan	2004025	25259	40	20200720*
Euro OTC	Tryptophan	2203027	26051	40	20220413*
Fagron	Tryptophan	14B05-B32-293485	21784	60	AR-15-FG-009473-01
Fagron	Tryptophan	17G19-B01-343931	23998	40	20170919

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 380 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.

- 133 321 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 210 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Tryptophan	1806006	24144	40
Euro OTC	Tryptophan	1812002	24426	40
Euro OTC	Tryptophan	1906018	24795	40
Euro OTC	Tryptophan	2009041	25421	40
Fagron	Tryptophan	16E11-B03-322919	23195	40
Euro OTC	Tryptophan	2203027	26051SI†	10

- 146 464 Spektren aus insgesamt 2915 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 10 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan*.

- 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.

†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.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tryptophan	131046	1
Euro OTC	Tryptophan	1307004-01	2
Euro OTC	Tryptophan	150600302	1
Euro OTC	Tryptophan	1506003-03	2
Euro OTC	Tryptophan	1712006-01	1
Euro OTC	Tryptophan	180600601	1
Euro OTC	Tryptophan	190601801	1
Euro OTC	Tryptophan	2000402501	1
Euro OTC	Tryptophan	2004025-01	1
euroct/gehe	Tryptophan	1212010-01	5

- 182 712 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 611 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tryptophan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	380	0	133 321
Typ B	0	210	0	146 464
Typ C	0	16	0	182 712

Die Substanz/Substanzgruppe *Tryptophan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4211 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,1429 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21784	21784	0,00	338,41
21866	21866	0,00	338,34
21871	21871	0,00	337,15
23876	23876	0,00	338,72
23998	24972	4,90	340,67
24972	24972	0,00	338,92
25259	25259	0,00	335,40
26051	26051	0,00	333,24

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tyrosin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21574-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tyrosin; L-Tyrosin; Tyrosinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tyrosin	4	2	3

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Cystin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Threonin	110,72	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Euro OTC	Tyrosin	2204019	26095	40	20220519*
Euro OTC	Tyrosin	2204019	26095SI	20	20220519*
Fagron	Tyrosin	13G24-N22	21574	60	1411030
Fagron	Tyrosin	16B26-B01-322911	23533	40	20160324
Fagron	Tyrosin	18E15-B02-359934	24692	40	20181001

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 90 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tyrosin	`17B06-B03-338139`	24008	40
Fagron	Tyrosin	`19I20-F02-365384`	25749	50

- 146 584 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Spektren
Euro OTC	Tyrosin	L1210050-01	1
Euro OTC	Tyrosin	L1401037	1
Euro OTC	Tyrosin	L1506022-02	1

- 182 725 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 618 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrosin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	90	0	146 584
Typ C	0	3	0	182 725

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrosin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 93,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9002 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21574	21574	0,00	208,94
23533	26095	7,66	206,89
24692	26095	13,59	205,41
26095	26095	0,00	207,38

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tyrothricin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20732-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Tyrothricin; Tyrothricinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tyrothricin	3	2	12

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Bacitracin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Colistinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Erythromycin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Gramicidin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Polymyxin-B-sulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 02

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Gramicidin	54,48	54,47
⋮	⋮	⋮
Methylprednisolon	>50	73,61
Fluocinolonacetonid, mikronisiert	>50	91,82
Betamethason, mikronisiert	>50	102,70
Triamcinolonacetonid	>50	108,66
Prednisolon, mikronisiert	>50	109,99
Dexamethason	>50	122,35

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	20732	40	1509178
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683	60	AR-15-FG-001172-01
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876	60	AR-15-FG-015005-01
Fagron	Tyrothricin	19C05-B01-370262	25183	40	20200511

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 196 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-341231	23742	40
Fagron	Tyrothricin	20L15-F03-376267	26066	40
Fagron	Tyrothricin	12K14-N01	21683SI†	60
Fagron	Tyrothricin	14A23-B05-294146	21876SI†	46
Fagron	Tyrothricin	20L15-F03-376267	26066SI	10

- 146 478 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 23 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 13 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin*.
- 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
Fagron	Tyrothricin	13A14-NO4	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-3005	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-303893	1
Fagron	Tyrothricin	15a06-B02-323005	1
Fagron	Tyrothricin	15A06-B02-323005	5
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-341231	2
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-350209	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-351982	1
Fagron	Tyrothricin	17E09B03352743	1
Fagron	Tyrothricin	17E09-B03-352743	5
Fagron	Tyrothricin	19C05-B01-370998	1
Fagron	Tyrothricin	B2500226	2

- 182 705 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 608 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Tyrothricin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	196	0	146 478
Typ C	0	23	0	182 705

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Tyrothricin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,9388 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 73,9130 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20732	20732	0,00	93,84
21683	21683	0,00	96,01
21876	21876	0,00	90,02
25183	21876	13,05	91,41

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ubidecarenon**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20392-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ubidecarenon; Coenzym Q10; Ubidecarenonum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ubidecarenon	11	10	25

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 11

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Progesteron, mikronisiert	132,08	–
⋮	⋮	⋮
Povidon-Iod	>50	211,90
Fusidinsäure	>50	213,38
Povidon 25, löslich	>50	339,85

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Ubidecarenon	14004504	21388	60	AR-15-FG-009220-01
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23580	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	17209402	23581	40	20170823
Caelo	Ubidecarenon	172094	23647	35	20170823*
Euro OTC	Ubidecarenon	1205029-01	21247	40	20121009
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030	22696	40	20160623*
Euro OTC	Ubidecarenon	1703026	23127	40	20170406*
Euro OTC	Ubidecarenon	1801019	23881	40	20180126*
Euro OTC	Ubidecarenon	2004036	25282	40	20200618*
Euro OTC	Ubidecarenon	2010017	25544	40	20210108*
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-331742	23161	40	20170110
Fagron	Ubidecarenon	18J24-B01-357225	24688	40	20181121

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 495 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 11 verschiedenen Chargen.

- 133 206 Spektren aus insgesamt 2458 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 440 Spektren von 13 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 10 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Ubidecarenon	182298	24281	40
Caelo	Ubidecarenon	21002685002	25975	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1802025	24074	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1804020	24116	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1810012	24305	40
Euro OTC	Ubidecarenon	1902030	24630	40
Euro OTC	Ubidecarenon	2003002	25142	40
Euro OTC	Ubidecarenon	2101025	25541	40
Euro OTC	Ubidecarenon	2110011	25894	50
Fagron	Ubidecarenon	21K09-B08-215716	26075	40
Caelo	Ubidecarenon	21002685002	25975SI	10
Euro OTC	Ubidecarenon	2110011	25894SI	10
Fagron	Ubidecarenon	21K09-B08-215716	26075SI	10

- 146 234 Spektren aus insgesamt 2911 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 40 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 26 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 25 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSCFQ150614C	1
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSZFQ150614C	1
Audor Pharma	Ubidecarenon	APSZFQ170617C	1
Caelo	Ubidecarenon	18048401	1
Dr. Behr	Ubidecarenon	WE18020018	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1014E-07029	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1403020-02	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1515M-07029	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1605030-01	3
Euro OTC	Ubidecarenon	1801019-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1802025-01	4
Euro OTC	Ubidecarenon	1804020-01	1
Euro OTC	Ubidecarenon	1810012-01	2
Euro OTC	Ubidecarenon	1902030-01	3
Euro OTC	Ubidecarenon	1902030-02	3
Euro OTC	Ubidecarenon	L1403020-01	1
Fagron	Ubidecarenon	14E12-B06-293861	1
Fagron	Ubidecarenon	14H26-B04-298244	1
Fagron	Ubidecarenon	16B10-B05-327606	1
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01	3
Fagron	Ubidecarenon	16G26-B01-344334	2
Fagron	Ubidecarenon	18A16-B03	2
Fagron	Ubidecarenon	18a16-b03-351350	1
Fagron	Ubidecarenon	18A16-B03-351350	1
Fagron	Ubidecarenon	18J24-B01	1
Fragon	Ubidecarenon	18J24-B01-362124	1

- 182 688 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 595 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ubidecarenon* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	495	0	133 206
Typ B	0	440	0	146 234
Typ C	0	38	2	182 688

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Ubidecarenon* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,7879 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	95,0000 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21247	21388	6,33	134,30
21388	21388	0,00	134,86
22696	22696	0,00	138,58
23127	23127	0,00	136,32
23161	23127	2,28	134,88
23580	22696	4,89	132,08
23581	21388	4,95	132,58
23647	23647	0,00	135,12
23881	23881	0,00	137,46
24688	23881	5,66	135,43
25282	25282	0,00	137,31
25544	25544	0,00	137,30

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Uridin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20744-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Uridin; Uridinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

- Hinweis: Derzeit von gängigen pharmazeutischen Herstellern nicht mehr zu beziehen. Deshalb ist aktuell keine Chargenpflege möglich.

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Uridin	3	1	28

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Uridin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Gramicidin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	120,08	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Uridin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Audor Pharma	Uridin	APIB160018211AU	23529	40	20161118
Fagron	Uridin	11G07-N04	20744	60	1402481
Fagron	Uridin	13K18-B31-288497	21895	60	20131129

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 133 541 Spektren aus insgesamt 2466 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507	40
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	23507SI	40
Audor Pharma	Uridin	APIB160018211AU	23529SI†	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 106 Spektren von 43 *Apo-Ident*-Kunden aus 29 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Uridin*.

†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.

- 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
Audor Pharma	Uridin		1
Audor Pharma	Uridin	AP3015	1
Audor Pharma	Uridin	AP30514IB1500001AXU	4
Audor Pharma	Uridin	AP30514U	5
Audor Pharma	Uridin	AP721060040/5U	2
Audor Pharma	Uridin	APIB1400280AU	1
Audor Pharma	Uridin	APIB16001169	1
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169	2
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU	37
Audor Pharma	Uridin	APIB1600169AU/Re	1
Audor Pharma	Uridin	APIB1600182AU	8
Audor Pharma	Uridin	IB1600169AU	3
Aufor/AHD	Uridin	AP30514IB1500001AXU	1
Caelo	Uridin	AP1600169AU	1
Caelo	Uridin	IB1600169A	1
Euro OTC	Uridin	APIB1600169AU	2
Fagron	Uridin	11G07-N04	1
Fagron	Uridin	12091402	1
Fagron	Uridin	13D08-N26	1
Fagron	Uridin	13D29-N06	3
Fagron	Uridin	13K18-B31	4
Fagron	Uridin	14051405	1
Fagron	Uridin	14F02-B09	1
Fagron	Uridin	14F02-B09-305467	7
Fagron	Uridin	16101301	1
Fagron	Uridin	22041301	1
Fagron	Uridin	721110090	4
Fagron	Uridin	APIB16000169au	1
GEHE	Uridin	APIB1600169AU	4
Phönix	Uridin	721010040	1
Roth / Roth	Uridin	410301476	1
Sanacorp	Uridin	AP721060040/5U	1
Sanacorp	Uridin	APIB1600169AU	1
siehe WE-Prüfprotokoll	Uridin	54/11	1

- 182 622 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 592 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Uridin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	133 541
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	105	1	182 622

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Uridin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,0566 % (> 96,2264 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20744	20744	0,00	187,06
21895	20744	7,67	187,00
23529	20744	10,57	189,54

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Valin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20405-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Valin; L-Valin; Valinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Valin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Valin	7	9	9

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Valin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Alanin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Leucin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vanillin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Valin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 13

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Valin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Isoleucin	67,17	–
⋮	⋮	⋮
Levocarnitin	>50	36,77
Oxybutyninhydrochlorid	>50	122,99
Cyproteronacetat	>50	152,73
Prednicarbat, mikronisiert	>50	167,91
Capsaicin	>50	189,26
Natriumcitrat	>50	231,99
Amitriptylinhydrochlorid	>50	308,02
Norethisteronacetat	>50	339,48
Methoxsalen	>50	368,04
Pyridoxal-5-phosphat	>50	429,15
Chininhydrochlorid	>50	447,42
Tetracain	>50	461,83
Alfatradiol	>50	476,72
Ciprofloxacinhydrochlorid	>50	562,42
Heparin-Natrium	>50	820,26
Triclosan	>50	1780,89
Saccharose	>50	2184,08
Amifampridin	>50	2567,82

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Valin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Valin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Valin	1604055	22571	40	20160601*
Euro OTC	Valin	1701026	23131	40	20170222*
Euro OTC	Valin	1904006	24611	40	20190423*
Euro OTC	Valin	1909028	24971	40	20191015*
Euro OTC	Valin	2004021	25169	40	20200505*
Euro OTC	Valin	2006020	25335	40	20200814*
Fagron	Valin	15A14-B07-307756	21953	60	9198

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 300 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 7 verschiedenen Chargen.
- 133 401 Spektren aus insgesamt 2462 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 370 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 9 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Valin	1609009	22799	40
Euro OTC	Valin	1705017	23426	40
Euro OTC	Valin	1710003	23770	40
Euro OTC	Valin	1712005	23867	40
Euro OTC	Valin	1803017	24091	40
Euro OTC	Valin	1805014	24119	40
Euro OTC	Valin	1809027	24304	40
Euro OTC	Valin	2009046	25422	40
Euro OTC	Valin	2201022	25962	40
Euro OTC	Valin	2201022	25962SI	10

- 146 304 Spektren aus insgesamt 2912 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 9 *Apo-Ident*-Kunden aus 9 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Valin*.
- 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
Euro OTC	Valin	1604055-01	2
Euro OTC	Valin	1710003-01	1
Euro OTC	Valin	1805014-01	1
Euro OTC	Valin	1805014-02	2
Euro OTC	Valin	L1309029-02	1
Fagron	Valin	121259	1
Fagron	Valin	13B13-N05	1
Fagron	Valin	17H14-B04	1
Fagron	Valin	20B12-B02-196844	1

- 182 717 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 612 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Valin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Valin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	300	0	133 401
Typ B	0	370	0	146 304
Typ C	0	10	1	182 717

Die Substanz/Substanzgruppe *Valin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,3784 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8999 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21953	21953	0,00	101,10
22571	22571	0,00	101,16
23131	23131	0,00	102,20
24611	24611	0,00	98,95
24971	24971	0,00	100,18
25169	25169	0,00	104,58
25335	25335	0,00	103,17

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Vancomycinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`21748-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vancomycinhydrochlorid; Vancomycini hydrochloridum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Vancomycinhydrochlorid	10	3	1

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Clindamycinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Oxytetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Tetracyclinhydrochlorid	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	48,44	–
Eosin gelblich	80,15	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Audor Pharma	Vancomycinhydroc…	APHAP1609006EV	23532	40	AR-18-FG-000670-01
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1407047-01	21748	60	AR-15-FG-008950-01
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1506029	21826	60	AR-15-FG-009077-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1610038	22878	40	20161208*
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1810013	24325	40	20181029*
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	1908025	24854	40	20190923*
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	2002019	25269	40	20200629*
Euro OTC	Vancomycinhydroc…	2203002	26048	40	20220419*
Fagron	Vancomycinhydroc…	17I18-B08-340944	24010	40	20171109
Fagron	Vancomycinhydroc…	18L18-B02-359948	24696	40	20190207

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 440 Spektren von 10 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 10 verschiedenen Chargen.

- 133 261 Spektren aus insgesamt 2459 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 330 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1604037	22891	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1812005	24421	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1902014	24492	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1407047-01	21748SI†	60
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1506029	21826SI†	60
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1610038	22878SI†	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1604037	22891SI	40
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	2203002	26048SI†	10

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 146 344 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Vancomycinhydrochlorid	1902014-01	2

- 182 726 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 620 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid*- mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vancomycinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	440	0	133 261
Typ B	0	326	4	146 344
Typ C	0	2	0	182 726

Die Substanz/Substanzgruppe *Vancomycinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,6364 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	98,7879 % (> 97,8788 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9004 %)	k.A. (k.A.)

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21748	21748	0,00	111,62
21826	21826	0,00	89,23
22878	22878	0,00	102,47
23532	23532	0,00	88,82
24010	23532	28,03	94,28
24325	24325	0,00	89,28
24696	26048	11,40	102,86
24854	24854	0,00	115,10
25269	25269	0,00	103,29
26048	26048	0,00	109,41

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Vanillin**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20204-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Vanillin; Vanillinum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Vanillin	6	3	50

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Valin	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Vaseline, gelbes	anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz
Vaseline, weißes	anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	97,34	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Vanillin	14044413	21737	60	20140227
Caelo	Vanillin	15135302	21924	60	AR-17-FG-022168-03
Caelo	Vanillin	160895	22484	60	20160421*
Caelo	Vanillin	191201	24719	40	20190515*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Vanillin	22001135	26109	40	20220408*
Fagron	Vanillin	13J01-N07	21738	60	20130926

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Vanillin	171172	23308	40
Caelo	Vanillin	17117201	23561	40
Caelo	Vanillin	173088	23805	40
Caelo	Vanillin	22001135	26109SI†	20

- 146 534 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 171 Spektren von 133 *Apo-Ident*-Kunden aus 54 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Vanillin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 50 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Vanillin	12H09-N06	1
Anzag	Vanillin	16089508	1
Caelo	Vanillin		1
Caelo	Vanillin	10066811	1
Caelo	Vanillin	10066830	1
Caelo	Vanillin	1089501	1
Caelo	Vanillin	112901	1
Caelo	Vanillin	12071401	1
Caelo	Vanillin	12079407	2
Caelo	Vanillin	12079410	2
Caelo	Vanillin	12079412	2
Caelo	Vanillin	12079417	1
Caelo	Vanillin	12079424	2
Caelo	Vanillin	12079428	1
Caelo	Vanillin	14044419	3
Caelo	Vanillin	15135302	2
Caelo	Vanillin	1514006	1
Caelo	Vanillin	15154006	1
Caelo	Vanillin	15154014	4
Caelo	Vanillin	15154017	1
Caelo	Vanillin	15154020	6
Caelo	Vanillin	15227317	1
Caelo	Vanillin	16089501	3
Caelo	Vanillin	16089506	11
Caelo	Vanillin	16089508	3
Caelo	Vanillin	17117201	2
Caelo	Vanillin	17117207	17
Caelo	Vanillin	17117208	3
Caelo	Vanillin	18073501	7
Caelo	Vanillin	18073506	3
Caelo	Vanillin	18073507	6
Caelo	Vanillin	18073509	4
Caelo	Vanillin	18073511	5
Caelo	Vanillin	18073515	5
Caelo	Vanillin	191201005	5
Caelo	Vanillin	19120102	8
Caelo	Vanillin	20000477003	1
Caelo	Vanillin	20003608002	2
Caelo	Vanillin	2000477003	1
Caelo	Vanillin	21001092003	1
Caelo	Vanillin	90961269	1
Caesar & Loretz GmbH /K…	Vanillin	18073507	1
Caesar & Loretz GmbH D-…	Vanillin	10066830	1
Caesar & Loretz GmbH, 4…	Vanillin	12079401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Vanillin	12079412	1
Caesar & Loretz GmbH	Vanillin	18073515	1
Caesar & Loretz GmbH	Vanillin	191201005	3
Caesar & Loretz GmbH	Vanillin	21001092003	1
Caesar & Loretz/Geilenk...	Vanillin	191201005	1
Dr.Hollborn	Vanillin	6082015	1
Fagron	Vanillin	11G28-N09	1
Fagron	Vanillin	12H09-N06	2
Fagron	Vanillin	13J01-N07	6
Fagron	Vanillin	14G02-B99-296988	1
Fagron	Vanillin	18073501	1
Fagron	Vanillin	232050-0004	1
Fagron	Vanillin	314Q2548	1
Fagron	Vanillin	8L05-N07	1
fargron	Vanillin	13/01-N07	1
Finteler Apotheke	Vanillin	17117201	1
Gatt-Koller	Vanillin	201770800	1
Gehe/Noweda	Vanillin	15154006	1
Gehe	Vanillin	12079412	1
Gehe	Vanillin	16089506	1
Gehe	Vanillin	20000477003	1
Hedinger/Ebert	Vanillin	13A30-N10	1
Jenne	Vanillin	18073501	1
Klosterring	Vanillin	17117207	1
L10	Vanillin	18073506	1
L12	Vanillin	16089508	1
L12	Vanillin	17117201	1
L12	Vanillin	18073501	1
labor	Vanillin	101010101	1
Noweda	Vanillin	18073501	1
Phoenix	Vanillin	21001092003	1
Reagenz Ph.Eur.	Vanillin		1
Rhodia GmbH/Noweda	Vanillin	12D02-N03	1
Sanacorp	Vanillin	12H09-N06	1
Sanacorp	Vanillin	20000477003	1

- 182 557 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 570 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Vanillin* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	140	0	146 534
Typ C	0	170	1	182 557

Die Substanz/Substanzgruppe *Vanillin* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,7143 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,4152 % (> 97,6608 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21737	21924	2,90	235,89
21738	21924	3,98	237,34
21924	21924	0,00	236,32
22484	22484	0,00	236,59
24719	24719	0,00	235,39
26109	26109	0,00	236,16

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wachse / Fette**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20865-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wachse / Fette; Adeps solidus; Adeps solidus W35; Cera alba; Cera flava; Cetylis palmitas 15; Cetylium palminicum 15; Cetylpalmitat 15; Hartfett W35; Hartfett, pastilliert; Hartparaffin, Plätzchen; Kakaobutter; Mikrokristallines Paraffin; Natrii laurilsulfas; Natriumdodecylsulfat; Natriumlaurylsulfat; Paraffin, mikrokristallin; Paraffinum durum in rotulis; Paraffinum microcristallinum; Paraffinum solidum in rotulis; Pastilliertes Hartfett; Theobromatis oleum; Wachs, gebleicht; Wachs, gelb; Witepsol® W25; Witepsol® W35

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.

3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Wachse / Fette	49	36	940

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Isopropylpalmitat	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Sojalecithin (Instantform)	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Paraffin, dickflüssiges	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Paraffin, dünnflüssiges	anderer Aggregatzustand: Flüssigkeit
Atropinsulfat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Bariumsulfat	Validierung mit Typ B-Spektren
Natriumcarbonat-Decahydrat	Validierung mit Typ B-Spektren
Natriumcitrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumcyclamat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumedetat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumhydrogencarbonat	Validierung mit Typ B-Spektren
Natriumsalicylat, gepulvert	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Natriumsulfat, wasserfreies	Validierung mit Typ B-Spektren

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 01

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zinkstearat	63,72	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
⋮	⋮	⋮
Magnesiumstearat	66,40	20,23

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	20865	40	1402429
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	21875	60	20141219
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	21984	60	AR-16-FG-007435-01
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	22325	60	20151013
Caelo	Cetylpalmitat 15	160538	22486	60	20160323*
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	23560	40	20170306
Caelo	Cetylpalmitat 15	171640	23639	40	20170719*
Caelo	Cetylpalmitat 15	172715	23817	40	20171124*
Caelo	Cetylpalmitat 15	191390	24720	40	20190702*
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-302751	21880	60	1604639
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	22338	60	20150115
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-334910	23601	40	20161229
Fagron	Hartfett W35	19C04-B09-191420	25047	40	20190330
Fagron	Hartfett W35	20H17-B09-202675	25445	40	20200904
Bombastus	Hartfett, pastil…	306363	23565	34	20161213
Bombastus	Hartfett, pastil…	308558	23705	40	20170321
Bombastus	Hartfett, pastil…	20002467	25381	40	20200518
Caelo	Hartfett, pastil…	12158122	21067	40	20120627
Caelo	Hartfett, pastil…	160278	22479	60	20160407*
Caelo	Hartfett, pastil…	20003131	25639	40	20201210*
Caelo	Hartparaffin, Pl…	13390413	21731	60	20131213
Caelo	Hartparaffin, Pl…	15232004	22349	60	1702507
Caelo	Hartparaffin, Pl…	192463001	25387	40	20191024
Caelo	Kakaobutter	13292013	21482	40	20130924
Caelo	Kakaobutter	14348906	22348	60	20150122
Caelo	Kakaobutter	163165	23067	40	20161116*
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707	33	20170310
Caelo	Kakaobutter	190360	24813	40	20190227*
Caelo	Kakaobutter	19000676008	25384	40	20200318
Caelo	Natriumdodecylsu…	13099011	20986	40	1403108
Caelo	Natriumdodecylsu…	15344503	22352	60	20151022
Caelo	Natriumdodecylsu…	16229217	23242	40	20160809
Caelo	Natriumdodecylsu…	170955	23278	40	20170503*
Caelo	Natriumdodecylsu…	191243	24715	40	20190521*
Caelo	Natriumdodecylsu…	190923	24716	40	20190521*
Caelo	Natriumdodecylsu…	20001260	25216	40	20200512*
Caelo	Natriumdodecylsu…	22000409	26108	40	20220427*
Caelo	Natriumdodecylsu…	22000409	26108SI	20	20220427*
Caelo	Paraffin, mikrok…	14307104	21682	60	AR-15-FG-005277-01
Caelo	Paraffin, mikrok…	14307106	21766	60	20141014
Caelo	Paraffin, mikrok…	154128	22330	60	20160112*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Paraffin, mikrok…	19234501	25434	40	20191015
Caelo	Wachs, gebleicht	13378619	21483	20	1509364
Caelo	Wachs, gebleicht	14336620	22244	60	20141125
Caelo	Wachs, gebleicht	15292022	22956	40	20150827
Caelo	Wachs, gebleicht	20003825001	25739	50	20201123
Fagron	Wachs, gebleicht	21C26-B07-204255	25723	50	2110141
Caelo	Wachs, gelb	13335507	21433	60	20131011
Caelo	Wachs, gelb	15317602	22245	60	20151007
Klenk	Wachs, gelb	0290A170314	23511	40	1908177
Klenk	Wachs, gelb	0290A170915	24870	40	20190507

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 2347 Spektren von 51 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 49 verschiedenen Chargen.

- 131 354 Spektren aus insgesamt 2420 Chargen von 449 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 1563 Spektren von 43 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.

- 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 und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21316	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	181499	24221	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	182737	24356	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	192859	25224	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	21000860001	25933	40

fortgesetzt auf folgender Seite

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324959	22806	40
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-343779	24114	40
Fagron	Hartfett W35	20J07-B02-202717	25748	50
Fagron	Hartfett W35	21B23-B98-211232	25908	40
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18006248	24663	40
Bombastus	Hartfett, pastilliert	21004219	26026	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	173076	23814	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	181479	24228	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	183339	24529	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	191940	24887	40
Caelo	Hartfett, pastilliert	21003046	25846	50
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277704	23190	40
Caelo	Kakaobutter	173149	23795	40
Caelo	Kakaobutter	181351	24226	40
Caelo	Kakaobutter	182544	24363	40
Caelo	Kakaobutter	21002516002	25934	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	21465	60
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	23243	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	172363	23664	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	181822	24292	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	190187	24549	40
Caelo	Natriumdodecylsulfat	20001952	25222	40
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	23724	40
Caelo	Wachs, gebleicht	161631	22587	40
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	23513	40
Caelo	Wachs, gebleicht	182391	24351	40
Fagron	Wachs, gebleicht	21G17-B03-215725	26057	40
Bombastus	Wachs, gelb	22000930	26027	40
Caelo	Wachs, gelb	162750	22767	40
Caelo	Wachs, gelb	17011602	23512	40
Caelo	Wachs, gelb	20003602005	25738	50
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	21522	40
Caelo	Cetylpalmitat 15	21000860001	25933SI	10
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	23565[†]	6
Bombastus	Hartfett, pastilliert	21004219	26026SI	10
Caelo	Kakaobutter	17055907	23707[†]	7
Fagron	Wachs, gebleicht	21G17-B03-215725	26057SI	10
Bombastus	Wachs, gelb	22000930	26027SI	10

- 145 111 Spektren aus insgesamt 2883 Chargen von 771 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4409 Spektren von 776 *Apo-Ident*-Kunden aus 925 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette*.

[†]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.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 879 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
ACM	Kakaobutter	KNC1605J15	1
AHC	Wachs, gelb	21001423003	1
AHD	Kakaobutter	14348906	1
AHD	Wachs, gelb	15022908	1
AHD	Wachs, gelb	18299202	1
AHD	Hartfett, pastilliert	277212	2
Alliance H.	Cetylpalmitat 15	15301709	1
Alliance Health 14.04.2...	Wachs, gelb	280A130115	1
Alliance Healthcare	Cetylpalmitat 15	13131905	1
Alliance Healthcare	Wachs, gelb	290A120627	1
Alliance	Wachs, gelb	280A130115	1
Anzag	Kakaobutter	11117816	1
Anzag	Cetylpalmitat 15	12018208	1
Anzag	Kakaobutter	12342004	1
Anzag	Wachs, gelb	1462	1
Anzag	Hartparaffin, Plätzchen	21000732001	1
apomix	Kakaobutter	1017300203	1
apomix	Hartfett, pastilliert	18147901	1
Bambastus/Gehe	Hartfett W35	18006248	1
Beiersdorf	Wachs, gebleicht	15292014	1
Bombastus	Wachs, gebleicht	16163109	1
Bombastus	Wachs, gelb	17011604	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	17107304	2
Bombastus	Wachs, gelb	17207405	1
Bombastus	Kakaobutter	17314901	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18000345	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18000346	6
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18004024	6
Bombastus	Hartfett, pastilliert	18006248	3
Bombastus	Hartfett, pastilliert	19001444	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	19001445	3
Bombastus	Hartfett, pastilliert	19002628	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	19002629	2
Bombastus	Hartfett, pastilliert	20000603	5
Bombastus	Hartfett, pastilliert	20002467	4
Bombastus	Wachs, gelb	267702	1
Bombastus	Wachs, gelb	270682	3
Bombastus	Hartfett, pastilliert	273759	1
Bombastus	Wachs, gelb	279999	1
Bombastus	Wachs, gebleicht	280A171019	1
Bombastus	Wachs, gelb	285109	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	287287	1
Bombastus	Wachs, gelb	290A170915	1
Bombastus	Wachs, gelb	292025	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	293848	7
Bombastus	Wachs, gelb	296261	1
Bombastus	Hartfett, pastilliert	302709	3
Bombastus	Hartfett, pastilliert	306363	5
Bombastus	Hartfett, pastilliert	308559	3
Bombastus	Wachs, gelb	caelo	1
Bombstus/Geilenkirchen	Hartfett W35	18004024	1
cae	Wachs, gelb	15317608	1
Cae4lo	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Caele	Wachs, gelb	17011607	1
Caelo	Wachs, gelb		8
Caelo	Wachs, gebleicht	10023025	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	10068410	1
Caelo	Wachs, gelb	10121302	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	10158813	1
Caelo	Kakaobutter	1018302053	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	10194101	2
Caelo	Kakaobutter	103276705	1
Caelo	Wachs, gelb	10364810	1
Caelo	Wachs, gelb	10364837	1
Caelo	Wachs, gebleicht	10651388	1
Caelo	Wachs, gelb	11017308	1
Caelo	Wachs, gelb	11017314	1
Caelo	Wachs, gelb	11017315	1
Caelo	Wachs, gelb	11017318	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11021202	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	11021502	1
Caelo	Kakaobutter	11034718	1
Caelo	Kakaobutter	11034719	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	11042019	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11109623	2
Caelo	Kakaobutter	11117816	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	11220208	1
Caelo	Wachs, gelb	11285001	2
Caelo	Wachs, gelb	11285014	2
Caelo	Wachs, gelb	11285015	1
Caelo	Wachs, gelb	11308305	1
Caelo	Wachs, gelb	11308311	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345904	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345905	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345917	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	11345918	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	1135917	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1136206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363205	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	11363220	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018204/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018208	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	12018215	1
Caelo	Kakaobutter	12040802	1
Caelo	Kakaobutter	12040803	1
Caelo	Kakaobutter	12040807	2
Caelo	Wachs, gelb	12041303	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12082901	1
Caelo	Wachs, gelb	12091404	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12095101	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12111204	1
Caelo	Wachs, gelb	12124801	4
Caelo	Wachs, gelb	12124802	2
Caelo	Wachs, gelb	121248024-2015	1
Caelo	Wachs, gelb	12124805	4
Caelo	Wachs, gelb	12124806	2
Caelo	Wachs, gelb	12124807	3
Caelo	Wachs, gelb	12124810	4
Caelo	Wachs, gelb	12124811	1
Caelo	Wachs, gelb	12124812	8
Caelo	Wachs, gelb	12124814	2
Caelo	Wachs, gelb	12124816	1
Caelo	Wachs, gelb	12124817	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	1214816	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153003	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153004	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153010	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	12153019	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158104	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158109	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158114	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158115	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158119	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12158122	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	122228801/Int212191	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228805	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228808	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	12228818	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252205	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252206	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252211	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	12252221	3
Caelo	Wachs, gebleicht	122570	1
Caelo	Wachs, gelb	12257002	3
Caelo	Wachs, gelb	12257004	2
Caelo	Wachs, gelb	12257009	7
Caelo	Wachs, gelb	12257012	3
Caelo	Wachs, gelb	12257022	3
Caelo	Kakaobutter	12270201	2
Caelo	Kakaobutter	12270202	4
Caelo	Kakaobutter	12270203	4
Caelo	Kakaobutter	12270209	2
Caelo	Kakaobutter	12270210	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	1228808	1
Caelo	Wachs, gelb	12330116	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331916	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	12331919	2
Caelo	Kakaobutter	12342003	7
Caelo	Kakaobutter	12342004	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	12355001	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	123654	1
Caelo	Wachs, gelb	12367020	1
Caelo	Wachs, gelb	12367901	12
Caelo	Wachs, gelb	12367904	5
Caelo	Wachs, gelb	12367910	11
Caelo	Wachs, gelb	12367911	2
Caelo	Wachs, gelb	12367912	3
Caelo	Wachs, gelb	12367915	8
Caelo	Wachs, gelb	12367916	6
Caelo	Wachs, gelb	12367916-3429311150	1
Caelo	Wachs, gelb	12367921	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	2
Caelo	Wachs, gelb	12K20B05287421	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13014604	2
Caelo	Kakaobutter	13027202	4
Caelo	Kakaobutter	13027203	1
Caelo	Kakaobutter	13027204	4
Caelo	Kakaobutter	13027207	1
Caelo	Kakaobutter	13027221	4
Caelo	Kakaobutter	13027224	5
Caelo	Kakaobutter	13027226	4
Caelo	Kakaobutter	13027227	3
Caelo	Wachs, gelb	13031201	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	13031206	8
Caelo	Wachs, gelb	13031220	3
Caelo	Wachs, gelb	13031221	1
Caelo	Wachs, gelb	13031222	3
Caelo	Wachs, gelb	13031231	6
Caelo	Wachs, gelb	13031239	11
Caelo	Wachs, gelb	13051401	1
Caelo	Wachs, gelb	13061503	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099006	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13099011	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109203	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109213	6
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109214	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109218	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109221	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	1313190	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131905	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131905NP	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131906	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131911	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	13131914	4
Caelo	Kakaobutter	13140401	1
Caelo	Kakaobutter	13140404	2
Caelo	Kakaobutter	13140405	3
Caelo	Kakaobutter	13140406	3
Caelo	Kakaobutter	13140407	3
Caelo	Kakaobutter	13140409	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243301	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243403	8
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243409	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243411	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243412	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243414	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243416	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243418	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243419	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	13243420	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	13274303	5
Caelo	Kakaobutter	13292001	2
Caelo	Kakaobutter	13292006	4
Caelo	Kakaobutter	13292007	9
Caelo	Kakaobutter	13292011	2
Caelo	Kakaobutter	13292012	3
Caelo	Kakaobutter	13292013	9
Caelo	Kakaobutter	13292015	1
Caelo	Kakaobutter	13292019	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295910	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295919	10
Caelo	Cetylpalmitat 15	13295921	1
Caelo	Wachs, gelb	133335507	1
Caelo	Wachs, gelb	13335502	9
Caelo	Wachs, gelb	13335503	6
Caelo	Wachs, gelb	13335505	1
Caelo	Wachs, gelb	13335507	6
Caelo	Wachs, gelb	13335508	1
Caelo	Wachs, gelb	13335509	2
Caelo	Wachs, gelb	13335513	3
Caelo	Wachs, gelb	13335516	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	13335517	4
Caelo	Wachs, gelb	13335518	2
Caelo	Wachs, gelb	1335503	1
Caelo	Wachs, gelb	13378602	1
Caelo	Wachs, gelb	13378603	1
Caelo	Wachs, gelb	13378619	13
Caelo	Wachs, gelb	13378630	2
Caelo	Wachs, gelb	13378634	6
Caelo	Wachs, gelb	13378636	1
Caelo	Wachs, gelb	13378639	3
Caelo	Wachs, gelb	13378640	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390403	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390406	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390408	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390413	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411302	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411304	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	13411305	3
Caelo	Kakaobutter	1392013	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14041505	1
Caelo	Kakaobutter	14045104	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060705	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060706	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	14060709	6
Caelo	Kakaobutter	14123609	2
Caelo	Kakaobutter	14123611	6
Caelo	Kakaobutter	14123617	4
Caelo	Kakaobutter	14123620	6
Caelo	Kakaobutter	14123621	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	1412602	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126202	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126203	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126204	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126205	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126210	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126216	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126217	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	14126218	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127406	3
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14127411	1
Caelo	Wachs, gelb	1418915	1
Caelo	Wachs, gelb	14189901	1
Caelo	Wachs, gelb	14189902	2
Caelo	Wachs, gelb	14189905	2
Caelo	Wachs, gelb	14189906	1
Caelo	Wachs, gelb	14189907	2
Caelo	Wachs, gelb	14189908	1
Caelo	Wachs, gelb	14189909	5
Caelo	Wachs, gelb	14189912	6
Caelo	Wachs, gelb	14189913	2
Caelo	Wachs, gelb	14189914	4
Caelo	Wachs, gelb	14189915	2
Caelo	Wachs, gelb	14189917	3
Caelo	Wachs, gelb	14189919	2
Caelo	Wachs, gelb	14189920	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213705	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213706	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213709	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	14213710	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	142137710	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14224206	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	14283904	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286502	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286503	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286504	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286511	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	4
Caelo	Kakaobutter	14304703	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307108	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	14307110	1
Caelo	Wachs, gelb	14336605	2
Caelo	Wachs, gelb	14336607	11
Caelo	Wachs, gelb	14336608	3
Caelo	Wachs, gelb	14336609	2
Caelo	Wachs, gelb	14336616	11
Caelo	Wachs, gelb	14336617	1
Caelo	Wachs, gelb	14336618	1
Caelo	Wachs, gelb	14336620	8
Caelo	Wachs, gebleicht	14336621	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338703	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338704	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338705	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338706	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338707	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338708	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	14338711	2
Caelo	Kakaobutter	14348906	9
Caelo	Kakaobutter	14348908	2
Caelo	Kakaobutter	14348909	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351601	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351602	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351606	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351607	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351609	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351612	15
Caelo	Cetylpalmitat 15	14351614	1
Caelo	Wachs, gelb	1436607	1
Caelo	Wachs, gelb	1436616	1
Caelo	Wachs, gelb	1436620	1
Caelo	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	1
Caelo	Wachs, gelb	15022902	7
Caelo	Wachs, gelb	15022904	4
Caelo	Wachs, gelb	15022907	1
Caelo	Wachs, gelb	15022908	9
Caelo	Wachs, gelb	15023003	5
Caelo	Wachs, gelb	15023004	9
Caelo	Wachs, gelb	15023006	3
Caelo	Wachs, gelb	15041301	1
Caelo	Wachs, gelb	150622CF	1
Caelo	Kakaobutter	15088903	1
Caelo	Kakaobutter	15088904	1
Caelo	Kakaobutter	15088905	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15095404	1
Caelo	Wachs, gelb	15098901	1
Caelo	Wachs, gelb	15098902	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15111402	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15119907	4
Caelo	Wachs, gebleicht	151210CA	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185002	17

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185003	11
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185005	15
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185007	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	15185009	10
Caelo	Hartfett, pastilliert	1518505	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1523002	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	152320004	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232001	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	7
Caelo	Kakaobutter	15246102	6
Caelo	Wachs, gebleicht	1529003	1
Caelo	Wachs, gelb	152920004	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292002	1
Caelo	Wachs, gelb	15292003	9
Caelo	Wachs, gelb	15292004	13
Caelo	Wachs, gelb	15292005	6
Caelo	Wachs, gelb	15292007	1
Caelo	Wachs, gelb	15292009	3
Caelo	Wachs, gebleicht	15292010	1
Caelo	Wachs, gebleicht	15292011	1
Caelo	Wachs, gelb	15292014	25
Caelo	Wachs, gebleicht	15292015	1
Caelo	Wachs, gelb	15292022	10
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295405	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295406	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295407	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	15295414	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301701	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301703	11
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301704	6
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301705	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301708	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301709	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	15301711	7
Caelo	Wachs, gelb	15317601	8
Caelo	Wachs, gelb	15317602	4
Caelo	Wachs, gelb	15317603	3
Caelo	Wachs, gelb	15317607	9
Caelo	Wachs, gelb	15317608	8
Caelo	Wachs, gelb	15317609	11
Caelo	Wachs, gelb	15317610	6
Caelo	Wachs, gelb	15317611	1
Caelo	Wachs, gelb	15317613	8
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344503	5
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344505	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344510	7
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344511	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	15344515	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412801	2
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	15412808	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	15632	1
Caelo	Wachs, gelb	1595	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000903	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000910	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	16000911	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000912	5
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000921	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16000922	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	16021503	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027801	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027802	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027805	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	16027806	1
Caelo	Wachs, gelb	16034206	1
Caelo	Wachs, gelb	16038201	20
Caelo	Wachs, gelb	16038202	18
Caelo	Wachs, gelb	16038203	10
Caelo	Wachs, gelb	16038205	2
Caelo	Wachs, gelb	16038206	21
Caelo	Wachs, gelb	16038207	10
Caelo	Wachs, gelb	16038210	5
Caelo	Kakaobutter	16049201	3
Caelo	Kakaobutter	16049209	2
Caelo	Wachs, gelb	16051702	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053803	9
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053804	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053805	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	16053811	8
Caelo	Kakaobutter	16062602	1
Caelo	Kakaobutter	16062604	1
Caelo	Wachs, gelb	161202CF/15317611	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163101	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163105	35
Caelo	Wachs, gebleicht	16163106	1
Caelo	Wachs, gebleicht	16163109	19
Caelo	Wachs, gelb	16163112	2
Caelo	Wachs, gelb	16163114	25
Caelo	Wachs, gebleicht	16163115	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186805	17
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186806	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	16186809	17
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229205	5
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229206	4
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229209	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229213	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229217	7
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229218	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	16229220	2
Caelo	Hartfett W35	16271201	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274201	15
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274203	15
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274205	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274207	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	16274208	16
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277704	4
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277705	2
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277706	6
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277710	3
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277714	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	16277716	1
Caelo	Kakaobutter	163116508	1
Caelo	Kakaobutter	16315602	1
Caelo	Kakaobutter	16316501	4
Caelo	Kakaobutter	16316503	6
Caelo	Kakaobutter	16316508	26
Caelo	Kakaobutter	16316509	5
Caelo	Hartfett W35	16K08-B10	1
Caelo	Wachs, gelb	170011602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gelb	170011607	2
Caelo	Wachs, gelb	17011403	1
Caelo	Wachs, gelb	17011602	14
Caelo	Wachs, gelb	17011604	10
Caelo	Wachs, gelb	17011605	1
Caelo	Wachs, gelb	17011607	14
Caelo	Wachs, gelb	17011609	9
Caelo	Wachs, gelb	17011610	2
Caelo	Wachs, gelb	17011611	10
Caelo	Wachs, gelb	17011612	29
Caelo	Wachs, gelb	17011619	1
Caelo	Wachs, gelb	1701607	1
Caelo	Wachs, gelb	1701611	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17041401	1
Caelo	Wachs, gelb	17041402	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043503	11
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043504	11
Caelo	Cetylpalmitat 15	17043509	1
Caelo	Kakaobutter	170555901	1
Caelo	Kakaobutter	17055902	12
Caelo	Kakaobutter	17055905	1
Caelo	Kakaobutter	17055907	17
Caelo	Kakaobutter	17055908	8
Caelo	Kakaobutter	17055913	1
Caelo	Wachs, gebleicht	17091802	33
Caelo	Wachs, gebleicht	17091803	6
Caelo	Hartfett, pastilliert	170921AS/16274208	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095504	8
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095505	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17095511	13
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107301	8
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107304	12
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107305	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17107306	2
Caelo	Wachs, gelb	17121201	1
Caelo	Wachs, gelb	17121202	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	17137502	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164004	19
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164005	18
Caelo	Cetylpalmitat 15	17164007	1
Caelo	Wachs, gelb	172007402	1
Caelo	Wachs, gelb	17207402	24
Caelo	Wachs, gelb	17207403	12
Caelo	Wachs, gelb	17207404	2
Caelo	Wachs, gelb	17207405	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	17236302	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17245602	14
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17245604	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271502	8
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271502P-180920-3	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271502P-181227-7	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271504	14
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271505	16
Caelo	Cetylpalmitat 15	17271506	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307601	35
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307602	8
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307603	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307604	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	17307607	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	1730765	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaobutter	17314901	4
Caelo	Kakaobutter	17314902	29
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	1734701	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	24
Caelo	Hartfett, pastilliert	18040401	15
Caelo	Hartfett, pastilliert	18040401P-181227-5	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	18045202	2
Caelo	Natriumdodecylsulfat	18045203	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18048901	42
Caelo	Wachs, gebleicht	18048903	6
Caelo	Wachs, gebleicht	18048904	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18048904P-181227-1	1
Caelo	Wachs, gelb	18048906	39
Caelo	Wachs, gebleicht	18048907	6
Caelo	Wachs, gelb	18049001	27
Caelo	Wachs, gelb	18049002	3
Caelo	Wachs, gelb	18049003	7
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070103P-181227-2	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	28
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070110P-190624-3	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	18070112	13
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070118	17
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070130P-200217-5	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	18070131	29
Caelo	Wachs, gebleicht	180748901	1
Caelo	Wachs, gelb	18113501	42
Caelo	Wachs, gelb	18113502	5
Caelo	Wachs, gelb	18113503	1
Caelo	Wachs, gelb	18113505	45
Caelo	Wachs, gelb	18113506	13
Caelo	Wachs, gelb	18113507	1
Caelo	Wachs, gelb	18113507P-191022-6	1
Caelo	Wachs, gelb	18113507P-200102-2	1
Caelo	Wachs, gelb	18113509	9
Caelo	Wachs, gelb	18121201	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	1812207	1
Caelo	Kakaobutter	18135101	1
Caelo	Kakaobutter	18135102	3
Caelo	Kakaobutter	18135106	4
Caelo	Kakaobutter	18135107	1
Caelo	Kakaobutter	18135112	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147901	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147902	31
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147905	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	18147908	10
Caelo	Cetylpalmitat 15	181499004	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149902	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149904	21
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149911	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149911P-190405-3	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149911P-190718-9	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18149912	16
Caelo	Natriumdodecylsulfat	18182206	6
Caelo	Natriumdodecylsulfat	18182207	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	18182216	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18239102	34
Caelo	Wachs, gebleicht	18239104	7
Caelo	Wachs, gebleicht	18239106	28
Caelo	Wachs, gebleicht	18239107	3
Caelo	Wachs, gebleicht	18239108	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wachs, gebleicht	18239108P-191206-5	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18239108P-200217-4	1
Caelo	Wachs, gebleicht	18239108P-200609-6	1
Caelo	Kakaobutter	18254402	2
Caelo	Kakaobutter	18254412	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	18273704	20
Caelo	Cetylpalmitat 15	18273705	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	18273709P-191022-5	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	18273709P-200102-3	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	182737704	1
Caelo	Wachs, gelb	18299201	10
Caelo	Wachs, gelb	18299202	7
Caelo	Wachs, gelb	18299206	1
Caelo	Wachs, gelb	18299208	14
Caelo	Wachs, gelb	18299210	3
Caelo	Hartfett, pastilliert	18333904	15
Caelo	Hartfett, pastilliert	18333905	24
Caelo	Hartfett W35	18333906	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	18333908	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	1833905	1
Caelo	Hartfett W35	18G13-B02-356977	1
Caelo	Kakaobutter	19000676001	1
Caelo	Kakaobutter	19000676007	2
Caelo	Kakaobutter	19000676008	3
Caelo	Kakaobutter	19000676011	4
Caelo	Natriumdodecylsulfat	19018704	3
Caelo	Cetylpalmitat 15	1902859003	1
Caelo	Wachs, gelb	19031810	1
Caelo	Kakaobutter	190360009	4
Caelo	Kakaobutter	190360010	1
Caelo	Kakaobutter	19036003	3
Caelo	Kakaobutter	19036007	3
Caelo	Kakaobutter	19036008	6
Caelo	Wachs, gelb	19041704	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	19075403	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	190902a	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	190923001	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	19121803	1
Caelo	Wachs, gebleicht	191242001	6
Caelo	Wachs, gebleicht	191242004	17
Caelo	Wachs, gelb	19124202	25
Caelo	Wachs, gebleicht	19124203	2
Caelo	Wachs, gebleicht	19124206	29
Caelo	Wachs, gebleicht	19124207	3
Caelo	Wachs, gebleicht	19124208	1
Caelo	Wachs, gebleicht	19124210	15
Caelo	Wachs, gebleicht	19124211	4
Caelo	Wachs, gelb	191372001	28
Caelo	Wachs, gelb	191372002	1
Caelo	Wachs, gelb	191372003	1
Caelo	Wachs, gelb	19137201	5
Caelo	Wachs, gelb	19137202	31
Caelo	Wachs, gelb	19137206	23
Caelo	Cetylpalmitat 15	19139004	28
Caelo	Cetylpalmitat 15	19139005	4
Caelo	Cetylpalmitat 15	19139005P-200206-4	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	1913905	1
Caelo	Wachs, gelb	1917202	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	191940001	9
Caelo	Hartfett, pastilliert	191940002	24

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hartfett, pastilliert	191940005	4
Caelo	Wachs, gelb	19237202	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	192463001	21
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	192463002	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	192463002P-200507-7	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	192463010	13
Caelo	Cetylpalmitat 15	192859002	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	192859002P-200511-2	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	192859002P-200602-2	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	192859003	31
Caelo	Wachs, gebleicht	2000	1
Caelo	Wachs, gebleicht	200000885007	1
Caelo	Wachs, gelb	20000280002	10
Caelo	Wachs, gelb	20000280003	13
Caelo	Wachs, gelb	20000280007	4
Caelo	Wachs, gelb	20000280008	17
Caelo	Wachs, gelb	2000028003	1
Caelo	Wachs, gelb	2000028007	1
Caelo	Wachs, gelb	2000028008	1
Caelo	Wachs, gebleicht	200003825001	1
Caelo	Kakaobutter	200004174002	1
Caelo	Wachs, gebleicht	20000885003	23
Caelo	Wachs, gebleicht	20000885004	1
Caelo	Wachs, gebleicht	20000885007	14
Caelo	Wachs, gebleicht	20000885008	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	20000906003	8
Caelo	Hartfett, pastilliert	20000906004	7
Caelo	Hartfett, pastilliert	20000906005	2
Caelo	Hartfett, pastilliert	20000906007	7
Caelo	Cetylpalmitat 15	20000974002	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	20000975002	8
Caelo	Natriumdodecylsulfat	20001260003	2
Caelo	Kakaobutter	20001695003	10
Caelo	Kakaobutter	20001695004	1
Caelo	Wachs, gelb	200028008	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	20003131003	5
Caelo	Hartfett, pastilliert	20003131004	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	20003131007	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	20003131008	1
Caelo	Wachs, gelb	20003602001	14
Caelo	Wachs, gelb	20003602002	2
Caelo	Wachs, gelb	20003602003	4
Caelo	Wachs, gelb	20003602005	10
Caelo	Wachs, gelb	20003602009	2
Caelo	Wachs, gebleicht	20003824003	2
Caelo	Wachs, gebleicht	20003825001	7
Caelo	Wachs, gebleicht	2000382501	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	20003842006	5
Caelo	Cetylpalmitat 15	20003842013	4
Caelo	Kakaobutter	20004174002	2
Caelo	Kakaobutter	20004174003	1
Caelo	Kakaobutter	20004174009	2
Caelo	Wachs, gelb	20031516	1
Caelo	Wachs, gelb	20031517	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	20071501	1
Caelo	Wachs, gelb	20071503	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	21000359001	8
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	21000732001	8
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	21000732007	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	21000860001	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Cetylpalmitat 15	21000860010	2
Caelo	Wachs, gebleicht	21001267002	1
Caelo	Wachs, gebleicht	21001267008	1
Caelo	Wachs, gelb	21001423001	2
Caelo	Wachs, gelb	21001423003	3
Caelo	Wachs, gelb	21001423005	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	21001748004	1
Caelo	Kakaobutter	21002516002	2
Caelo	Kakaobutter	21002516003	2
Caelo	Cetylpalmitat 15	2100860001	1
Caelo	Wachs, gelb	220510/2	1
Caelo	Wachs, gelb	22071301	1
Caelo	Wachs, gebleicht	2271200	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	24011302	1
Caelo	Natriumdodecylsulfat	26031508	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	26071201	1
Caelo	Wachs, gelb	26091302	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	27101703	1
Caelo	Wachs, gelb	280003	1
Caelo	Wachs, gelb	28011501	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	28041731	1
Caelo	Wachs, gebleicht	280A150528	1
Caelo	Wachs, gebleicht	280A171019	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	29061803	1
Caelo	Wachs, gebleicht	29091805	1
Caelo	Wachs, gelb	290A0151214	1
Caelo	Wachs, gelb	290A170915	4
Caelo	Hartfett, pastilliert	293848	1
Caelo	Wachs, gelb	30011407	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	30101202	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	30101301	1
Caelo	Wachs, gelb	30101308	1
Caelo	Hartparaffin, Plätzchen	302709	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	3042012M1	1
Caelo	Wachs, gebleicht	3051808	1
Caelo	Wachs, gelb	3253	1
Caelo	Cetylpalmitat 15	3785734	1
Caelo	Wachs, gelb	4031403	1
Caelo	Wachs, gelb	4910A-01239	1
Caelo	Wachs, gelb	5022904	1
Caelo	Wachs, gelb	5121707	1
Caelo	Kakaobutter	515A-03176	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	52622395	1
Caelo	Wachs, gelb	6111407	1
Caelo	Wachs, gelb	7091704	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	7101304	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111201	1
Caelo	Paraffin, mikrokristallin	7111202	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	8041710	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	8051810	1
Caelo	Hartfett, pastilliert	90915429	1
Caelo	Hartfett W35	W0000906005	2
Caesa / Alliance Health...	Wachs, gebleicht	20003825001	1
Caesa / Alliance Health...	Cetylpalmitat 15	20003842013	1
Caesar & Lorenz GmbH	Cetylpalmitat 15	17043504	1
Caesar & Lorenz GmbH	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Caesar & Lorenz GmbH	Natriumdodecylsulfat	18182206	1
Caesar & Lorenz GmbH	Natriumdodecylsulfat	19018704	1
Caesar & Lorenz GmbH	Cetylpalmitat 15	19139004	2
Caesar & Lorenz GmbH	Cetylpalmitat 15	192859003	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Lorenz	Kakaobutter	13140404	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gelb	15023004	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gebleicht	15292010	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Kakaobutter	16316503	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Kakaobutter	17055908	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gebleicht	20000885007	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gebleicht	19124210	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Cetylpalmitat 15	192859003	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gelb	15317613	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gebleicht	16163115	3
Caesar & Loretz GmbH / ...	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Kakaobutter	16316509	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Cetylpalmitat 15	17271505	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gebleicht	18048907	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gelb	18049001	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gelb	18113505	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Kakaobutter	190360009	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Hartparaffin, Plätzchen	18070118	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Wachs, gelb	18113509	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Cetylpalmitat 15	19139004	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Cetylpalmitat 15	192859003	1
Caesar & Loretz GmbH D-...	Hartfett, pastilliert	12158104	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	11285008	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	12367901	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Wachs, gelb	12367910	1
Caesar & Loretz GmbH, 4...	Hartfett, pastilliert	13243403	1
Caesar & Loretz GmbH, A...	Wachs, gelb	18113505	1
Caesar & Loretz GmbH,Ph...	Wachs, gelb	18049001	1
Caesar & Loretz GmbH/ F...	Hartfett, pastilliert	18147908	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Hartfett, pastilliert	18333904	1
Caesar & Loretz GmbH/ G...	Hartparaffin, Plätzchen	192463010	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Kakaobutter	18254412	1
Caesar & Loretz GmbH/ N...	Wachs, gelb	191372001	1
Caesar & Loretz GmbH/ P...	Wachs, gebleicht	20000280008	2
Caesar & Loretz GmbH/AHD	Wachs, gelb	19137206	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Hartfett, pastilliert	18147908	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Wachs, gebleicht	20000885003	1
Caesar & Loretz GmbH/E	Hartfett, pastilliert	18333904	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Kakaobutter	18254402	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hartfett, pastilliert	18333904	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hartfett, pastilliert	18333905	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hartfett, pastilliert	191940002	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Hartfett, pastilliert	20000906003	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Cetylpalmitat 15	20000975002	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi...	Cetylpalmitat 15	21000359001	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Kakaobutter	19036003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Wachs, gebleicht	19124206	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Wachs, gelb	191372001	2
Caesar & Loretz GmbH/GEHE	Wachs, gelb	19137202	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Hartfett, pastilliert	20003131007	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Wachs, gelb	20003602009	2
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Hartfett, pastilliert	18147908	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Wachs, gebleicht	19124206	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Wachs, gebleicht	20000885008	1
Caesar & Loretz GmbH/Je...	Cetylpalmitat 15	21000359001	1
Caesar & Loretz GmbH/K	Wachs, gelb	18113505	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Wachs, gelb	19137202	1
Caesar & Loretz GmbH/No...	Wachs, gelb	19137206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH/No…	Wachs, gelb	20000280003	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Wachs, gelb	20000280007	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Hartfett, pastilliert	20003131003	1
Caesar & Loretz GmbH/No…	Wachs, gelb	20003602005	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Hartfett, pastilliert	18333904	2
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Wachs, gelb	191372001	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Wachs, gelb	19137202	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph…	Cetylpalmitat 15	192859003	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Cetylpalmitat 15	18273704	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Wachs, gelb	18299210	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Hartfett, pastilliert	18333906	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Wachs, gebleicht	191242001	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Cetylpalmitat 15	192859003	3
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Wachs, gelb	20000280007	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Wachs, gebleicht	20000885008	1
Caesar & Loretz GmbH/Sa…	Cetylpalmitat 15	20000974002	1
Caesar & Loretz GmbH/Sp…	Wachs, gelb	18113502	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	10068402	2
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	12270210	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	12367910	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	13031221	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	16163105	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Caesar & Loretz GmbH	Natriumdodecylsulfat	17095504	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	17164005	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett W35	17307601	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18040401	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18048901	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18048906	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	3
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	18070110	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	18070112	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	18070118	3
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	18070130	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	18070131	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18113502	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18113505	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18113506	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18113509	1
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	18135106	2
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18147902	2
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18147908	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18149904	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18149911	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239102	5
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239104	5
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239106	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	18239107	1
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	18254402	2
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18273704	10
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18273705	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	18273709	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18299201	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18299202	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18299203	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18299206	2
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	18299210	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18333903	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18333904	3
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18333905	6
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	19000676011	1
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	19036007	2
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	19036008	2
Caesar & Loretz GmbH	Natriumdodecylsulfat	19075403	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	191242004	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	19124202	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	19124203	5
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	19124206	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	19124210	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	19124211	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	19137202	6
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	19137206	2
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	19139004	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	19172001	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	191940001	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	191940002	4
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	192463001	7
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	192463010	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	192859002	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	192859003	14
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20000280002	5
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20000280007	3
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20000280008	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	20000885003	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	20000885007	6
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	20000906003	3
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	20000906004	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	20000906007	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	20000974002	2
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	20000975002	4
Caesar & Loretz GmbH	Natriumdodecylsulfat	20001260003	1
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	20001695003	2
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	20003131007	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20003602001	3
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20003602002	3
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20003602003	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20003602005	5
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	20003602009	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gebleicht	20003825001	3
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	20003842013	2
Caesar & Loretz GmbH	Kakaobutter	20004174002	1
Caesar & Loretz GmbH	Cetylpalmitat 15	21000359001	9
Caesar & Loretz GmbH	Hartparaffin, Plätzchen	21000732001	4
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	21001423001	1
Caesar & Loretz GmbH	Wachs, gelb	21001423003	1
Caesar & Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	21003046008	1
Caesar & Loretz GmbH-Al…	Cetylpalmitat 15	20000975002	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Hartfett, pastilliert	20000906003	1
Caesar & Loretz Hilden/…	Wachs, gelb	19137202	1
Caesar & Loretz/AHD	Wachs, gelb	16038206	1
Caesar & Loretz/Gehe	Wachs, gelb	191372001	1
Caesar & Loretz/Gehe	Wachs, gelb	19137202	1
Caesar & Loretz/Geilenk…	Wachs, gelb	19137202	2
Caesar & Loretz/Noweda	Wachs, gebleicht	191242001	1
Caesar & Loretz/Noweda	Wachs, gebleicht	19124210	1
Caesar & Loretz/Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	192463001	1
Caesar & Loretz/Noweda	Wachs, gebleicht	20000885004	1
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	15317613	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz	Wachs, gelb	16038201	1
Caesar & Loretz	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	1
Caesar Loretz Gmbh	Hartfett, pastilliert	17307602	1
Caesar u Loretz	Cetylpalmitat 15	14213710	1
Caesar und Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18040401	1
Caesar&Lorenz	Wachs, gelb	21001423001	1
Caesar&Loretz GmbH D-40...	Hartfett, pastilliert	11109617	1
Caesar&Loretz GmbH	Wachs, gelb	16038210	1
Caesar&Loretz	Cetylpalmitat 15	17271504	2
Caesar/Gehe	Wachs, gebleicht	18048906	1
Caesar/Noweda	Wachs, gelb	12124811	3
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	12228801	1
Caesar/Noweda	Wachs, gelb	13031220	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	13295909	1
Caesar/Noweda	Hartfett, pastilliert	14126203	1
Caesar/Noweda	Cetylpalmitat 15	15301701	1
Caeser und Loretz GmbH	Hartfett, pastilliert	18333905	1
Caleo/ Noweda	Wachs, gelb	18049003	1
Caleo/Sanacorp	Wachs, gelb	18299201	1
calo	Wachs, gelb	17011612	1
Carlo/Gehe/10,80	Cetylpalmitat 15	18273705	1
Carlo/Gehe/8,52	Wachs, gelb	18299206	1
Cealo / Noweda	Kakaobutter	13292011	1
Cealo/AHD	Hartparaffin, Plätzchen	15295411	2
Cealo/Gehe	Wachs, gelb	13335502	1
Cealo/GEHE	Cetylpalmitat 15	192859003	1
Ceasar & Loretz GmbH / ...	Cetylpalmitat 15	18149904	1
Cesar&Loretz GmbH Noweda	Cetylpalmitat 15	20000974002	1
China Medica	Hartfett, pastilliert	3244303	1
coelo/Sana	Cetylpalmitat 15	14351612	1
Cordes/Gehe	Wachs, gebleicht	18048907	1
E Plus	Wachs, gelb	17011612	3
E-Plus	Wachs, gelb	16038202	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1201012-01	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	12228808	1
Euro OTC	Hartparaffin, Plätzchen	13109224	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1407013-01	1
Euro OTC	Kakaobutter	14123621	1
Euro OTC	Wachs, gelb	1503013-01	1
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	15185005	1
Euro OTC	Hartparaffin, Plätzchen	15232004	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	15301705	1
Euro OTC	Wachs, gelb	16038201	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	160419C	1
Euro OTC	Wachs, gebleicht	16163104	1
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	16186809	1
Euro OTC	Kakaobutter	16316508	1
Euro OTC	Wachs, gelb	17011607	1
Euro OTC	Wachs, gebleicht	17091802	1
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	17107304	1
Euro OTC	Hartfett W35	17K09B03343780	1
Euro OTC	Hartfett, pastilliert	18004023	1
Euro OTC	Hartparaffin, Plätzchen	18070107	1
Euro OTC	Wachs, gelb	18113501	1
Euro OTC	Wachs, gelb	18113505	3
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	19139005	2
Euro OTC	Cetylpalmitat 15	20000975002	1
Euro/Sanacorp	Wachs, gelb	1708506	1
Euroo	Wachs, gelb	1407013-01	1
Fagron	Hartfett, pastilliert		1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hartfett, pastilliert	12158115	2
Fagron	Cetylpalmitat 15	12C27-N07	2
Fagron	Cetylpalmitat 15	12D19-N02	1
Fagron	Wachs, gelb	12D23-N05	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	12G04-N18	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12I04-N11	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	12K01-N12	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	13243301	1
Fagron	Wachs, gelb	13B04-N04	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	13D10-N06	1
Fagron	Wachs, gelb	13102-B01	1
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-291452	1
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294113	2
Fagron	Wachs, gelb	13L02-B01-294114	1
Fagron	Wachs, gelb	14336616	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	14G03-B03-296731	1
Fagron	Wachs, gelb	14G07-B04-300495	3
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	14L01-B06-303380	3
Fagron	Wachs, gebleicht	15292009	1
Fagron	Wachs, gebleicht	15292022	1
Fagron	Wachs, gelb	15317603	1
Fagron	Hartfett W35	15A07-B12-309245	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06	4
Fagron	Hartfett, pastilliert	15F03-B06-308708	3
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-322726	1
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-322727	1
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324217	1
Fagron	Hartfett W35	15J08-B04-324959	2
Fagron	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
Fagron	Wachs, gebleicht	16a28_b10_322948	1
Fagron	Wachs, gebleicht	16A28-B10-322948	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	16H01-B03-334976	2
Fagron	Wachs, gebleicht	16J28-B06	1
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-328956	1
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-332763	3
Fagron	Hartfett W35	16k08-b10-334910	1
Fagron	Hartfett W35	16K08-B10-339077	6
Fagron	Hartfett W35	16K09-B03-346709	1
Fagron	Hartfett W35	16K-B10-334910	1
Fagron	Wachs, gelb	17011607	1
Fagron	Wachs, gebleicht	1701947	1
Fagron	Wachs, gebleicht	17091802	1
Fagron	Cetylpalmitat 15	17164005	1
Fagron	Hartparaffin, Plätzchen	17245604	1
Fagron	Wachs, gebleicht	17C15-B01-342088	1
Fagron	Wachs, gebleicht	17C15-B01-354806	1
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03	2
Fagron	Hartfett W35	17k09-b03-346709	1
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-346709	4
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-348770	4
Fagron	Hartfett W35	17k09-b03-351980	1
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-351980	5
Fagron	Hartfett W35	17K09-B03-355397	1
Fagron	Wachs, gebleicht	17L04-B05-348865	3
Fagron	Cetylpalmitat 15	18149904	1
Fagron	Natriumdodecylsulfat	18182206	1
Fagron	Hartfett W35	18G13-B02	1
Fagron	Hartfett W35	18G13-B02-355398	1
Fagron	Hartfett W35	18G13-B02-356977	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Hartfett W35	18G13B02356978	1
Fagron	Hartfett W35	19C04-B04	1
Fagron	Hartfett W35	19C04-B09	1
Fagron	Hartfett W35	19C04-B09-191420	2
Fagron	Hartfett W35	19C04B09191422	1
Fagron	Hartfett W35	19CO4-B04	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	19I09-F04	2
Fagron	Hartfett, pastilliert	19I09-F04-365037	3
Fagron	Wachs, gebleicht	19J17-B01-196942	2
Fagron	Hartfett W35	20A08-B03	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	20A08-B03-197663	2
Fagron	Hartfett W35	20A08-B03-197664	3
Fagron	Cetylpalmitat 15	20B04-F08	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	20B04-F08-368439	1
Fagron	Hartfett W35	20G01-F02	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	20G01-F02-372412	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	20G01-F02-372412210030	1
Fagron	Hartfett W35	20H17-B09-202675	1
Fagron	Hartfett W35	20J07-B02-202717	1
Fagron	Wachs, gebleicht	2155	1
Fagron	Hartfett W35	21D14-B12-219382	1
Fagron	Wachs, gelb	280A140306	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	2OG01-F02-373358	1
Fagron	Hartfett W35	2OJO7-B02	1
Fagron	Hartfett W35	3518A-03934	1
Fagron	Hartfett W35	3914E-02328	1
Fagron	Hartfett W35	3917M-02328	1
Fagron	Hartfett, pastilliert	606469	1
Fagron	Hartfett W35	707330	1
Fagron	Hartfett W35	B05-2013408	2
Fargon/Alliance HC	Cetylpalmitat 15	14351612	1
Fargon	Hartfett, pastilliert	2OG01-F02-372412	2
Fargon	Hartfett, pastilliert	41319264	1
Fiebig	Hartfett, pastilliert	20000906003	1
Finze	Wachs, gelb	10145002	1
Fischer/Phönix	Cetylpalmitat 15	15301711	1
Gatt-Koller	Kakaobutter	1803838	1
Gehe	Hartfett, pastilliert	11345918	1
Gehe	Wachs, gelb	12079412	1
Gehe	Wachs, gelb	12367910	1
Gehe	Hartfett, pastilliert	13243403	1
GEHE	Wachs, gelb	13335502	1
Gehe	Natriumdodecylsulfat	14127404	1
Gehe	Hartparaffin, Plätzchen	14286511	1
Gehe	Wachs, gelb	14336607	1
GEHE	Hartparaffin, Plätzchen	15295409	1
Gehe	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
Gehe	Wachs, gelb	16038207	1
GEHE	Wachs, gebleicht	16163109	1
GEHE	Natriumdodecylsulfat	16229205	1
GEHE	Hartfett, pastilliert	16274203	1
Gehe	Paraffin, mikrokristallin	17137508	1
Gehe	Wachs, gelb	18049001	1
GEHE	Wachs, gelb	18113501	1
GEHE	Hartfett, pastilliert	18147901	2
Gehe	Kakaobutter	19036008	1
Gehe	Wachs, gebleicht	191242004	1
Gehe	Wachs, gebleicht	19124206	1
Gehe	Wachs, gelb	19137202	1
Gehe	Cetylpalmitat 15	8209646	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Geibo	Wachs, gelb	290A170915	1
Gutenberg-Apotheke	Kakaobutter	13292007	1
Hänseler	Wachs, gelb		6
HCK	Hartparaffin, Plätzchen	16277705	1
Hedinger GmbH/Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Henry Lamotte/ Alliance…	Kakaobutter	19036003	1
Hirsch	Wachs, gelb	12257012	1
Ichthyol/Phönix	Natriumdodecylsulfat	15344510	1
Ichthyol	Wachs, gelb	13031239	1
Intern Drogen	Natriumdodecylsulfat	216991080	1
INTERN-DROGEN	Wachs, gebleicht	20003825001	1
Jenne	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Kehr	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Kehr	Hartfett W35	17K09-B03-351980	1
Kehr	Wachs, gebleicht	18048906	1
Kehr	Wachs, gelb	18113501	1
Klenk	Wachs, gelb	13335513	1
Klenk	Wachs, gelb	160311	1
Klenk	Wachs, gebleicht	19071005	1
Klenk	Wachs, gelb	190A170314	1
Klenk	Wachs, gelb	280A110110	1
Klenk	Wachs, gelb	280A120627	5
Klenk	Wachs, gelb	280-A120627	1
Klenk	Wachs, gelb	280A130115	26
Klenk	Wachs, gelb	280A13011A	1
Klenk	Wachs, gelb	280A140306	7
Klenk	Wachs, gelb	280A150528	12
Klenk	Wachs, gebleicht	280A160311	14
Klenk	Wachs, gelb	280A171019	30
Klenk	Wachs, gebleicht	280A190715	14
Klenk	Wachs, gebleicht	280A2008005-01	1
Klenk	Wachs, gebleicht	280A200804-01	3
Klenk	Wachs, gelb	282A120627	1
Klenk	Wachs, gelb	282A140306	1
Klenk	Wachs, gelb	290A081210	1
Klenk	Wachs, gelb	290A110803	1
Klenk	Wachs, gelb	290A120627	4
Klenk	Wachs, gelb	290A140903	5
Klenk	Wachs, gelb	290A150716	4
Klenk	Wachs, gelb	290A151214	5
Klenk	Wachs, gelb	290A170314	5
Klenk	Wachs, gelb	290A170915	15
Klenk	Wachs, gelb	290A200108-01	1
Klenk	Wachs, gelb	290A220110-01	1
Klenk	Wachs, gelb	416E01240	1
L10	Cetylpalmitat 15	16053811	1
L10	Cetylpalmitat 15	16186805	1
L10	Wachs, gelb	17207403	1
L12	Kakaobutter	16316508	1
L12	Paraffin, mikrokristallin	17137502	1
L12	Wachs, gelb	18113502	1
L12	Wachs, gelb	18113506	1
L12	Cetylpalmitat 15	18149904	2
L30	Cetylpalmitat 15	17271505	1
L30	Hartparaffin, Plätzchen	17347701	1
Lamotte/Allia	Hartfett, pastilliert	18004024	1
Mittelwand bio 2017	Wachs, gelb	5022017	1
Nachprüfung vom 31.01.2…	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	123456	1
Nachprüfung	Hartparaffin, Plätzchen	18070131	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	3012U01241	1
Nachprüfung	Cetylpalmitat 15	4917I-01242	1
Noweda	Kakaobutter	11117813	2
Noweda	Hartfett, pastilliert	11345909	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	11363206	1
Noweda	Wachs, gelb	12124810	1
Noweda	Paraffin, mikrokristallin	12266304	1
Noweda	Hartparaffin, Plätzchen	14286517	1
Noweda	Wachs, gelb	150230004	1
Noweda	Wachs, gelb	15023002	1
Noweda	Hartfett W35	16027801	1
Noweda	Wachs, gebleicht	16163114	1
Noweda	Cetylpalmitat 15	17271505	1
Noweda	Hartfett W35	18006248	1
Noweda	Wachs, gebleicht	18048901	1
noweda	Wachs, gelb	18049001	1
Noweda	Wachs, gebleicht	18239106	1
Noweda	Hartfett, pastilliert	18333904	1
Noweda	Wachs, gelb	280A120627	2
Ph.Eur.	Wachs, gelb	17207402	1
Pharmachem	Wachs, gebleicht	15292014	1
Pharmachem	Wachs, gelb	16038202	1
PHOENIX 24.07.2014	Wachs, gelb	13001206	1
Phoenix 3.3.14	Hartfett, pastilliert	13243414	1
Phoenix goettingen 08.05	Wachs, gelb	15098901	1
Phoenix goettingen 09.05	Hartparaffin, Plätzchen	13390415	1
Phoenix	Cetylpalmitat 15	14060705	1
Phoenix	Wachs, gebleicht	15292003	1
Phoenix	Hartparaffin, Plätzchen	15295410	1
Phoenix	Wachs, gebleicht	16163109	1
Phoenix	Hartfett W35	16k08-b10-332763	1
Phoenix	Cetylpalmitat 15	17164005	1
Phoenix	Hartparaffin, Plätzchen	18070131	1
Phoenix	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Phoenix	Hartfett, pastilliert	18333904	1
Phoenix	Wachs, gebleicht	19124206	1
Phoenix	Hartparaffin, Plätzchen	21000732007	1
Phoenix	Hartfett W35	3076	1
Phönix / 2	Wachs, gelb	20000280002	1
Phönix, Caesar&Loretz G...	Wachs, gelb	191372001	1
Phönix	Wachs, gelb	10849001	1
Phönix	Wachs, gelb	12367901	1
Phönix	Wachs, gelb	12367904	1
Phönix	Wachs, gelb	12367915	1
Phönix	Wachs, gelb	13031206	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	13131906	1
Phönix	Paraffin, mikrokristallin	13274301	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	13295919	1
phönix	Wachs, gebleicht	15292022	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	15301711	1
Phönix	Wachs, gelb	15317609	1
Phönix	Wachs, gelb	16038206	2
phönix	Wachs, gelb	16038207	1
phönix	Wachs, gebleicht	16163109	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	16274203	1
PHÖNIX	Wachs, gelb	17011611	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	17043504	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	18000346	1
Phönix	Wachs, gelb	18049001	1
Phönix	Wachs, gelb	18113501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Kakaobutter	18135106	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	18147902	2
Phönix	Cetylpalmitat 15	18149912	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	19139004	1
Phönix	Cetylpalmitat 15	192869002	1
Phönix	Kakaobutter	27121	1
Phönix	Hartfett, pastilliert	277212	1
Phönix	Wachs, gebleicht	280A171019	1
Phönix	Hartfett W35	B05-2013409	1
Phytocomm	Hartfett, pastilliert	209314	1
Purren Apotheke	Hartfett, pastilliert	10I03-N08	1
Rondell Apotheke	Hartfett, pastilliert	15185002	1
Sanacorp 03.01.22	Cetylpalmitat 15	220103CP	1
Sanacorp WE:18.04.16 EK…	Wachs, gelb	15023004	1
Sanacorp	Wachs, gelb		1
Sanacorp	Wachs, gelb	12257009	1
Sanacorp	Wachs, gelb	12367910	1
Sanacorp	Kakaobutter	13027207	1
sanacorp	Kakaobutter	13140407	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13335502	1
Sanacorp	Wachs, gelb	13378619	1
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	14126203	1
sanacorp	Hartfett, pastilliert	14338703	1
Sanacorp	Wachs, gelb	16038203	1
Sanacorp	Wachs, gebleicht	16163105	1
Sanacorp	Wachs, gebleicht	16163114	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	16186805	1
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	16274202	1
Sanacorp	Wachs, gelb	17011604	2
Sanacorp	Wachs, gelb	17011609	1
Sanacorp	Wachs, gelb	17011612	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	17043504	1
Sanacorp	Kakaobutter	17055908	3
Sanacorp	Kakaobutter	170559908	1
Sanacorp	Kakaobutter	17314902	1
Sanacorp	Hartfett W35	17k09-b03-346709	1
Sanacorp	Hartparaffin, Plätzchen	18070131	1
Sanacorp	Wachs, gelb	18113501	1
Sanacorp	Wachs, gelb	18113502	1
Sanacorp	Kakaobutter	18135106	3
Sanacorp	Hartfett, pastilliert	18147907	1
Sanacorp	Wachs, gebleicht	18239106	1
Sanacorp	Wachs, gelb	18299201	1
Sanacorp	Wachs, gelb	191372001	1
Sanacorp	Wachs, gelb	19137202	1
Sanacorp	Hartparaffin, Plätzchen	19246300	1
Sanacorp	Wachs, gelb	20000280008	1
Sanacorp	Wachs, gebleicht	20003825001	1
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD1	1
Sanacorp	Natriumdodecylsulfat	5/AKD6	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD12	1
Sanacorp	Cetylpalmitat 15	8/AKD13	1
Sanacorp	Kakaobutter	AKD27	1
Sanacorp	Kakaobutter	AKD28	1
Spinnrad / Phönix	Kakaobutter	719300202	1
Spinnrad/ Noweda/ 08.01…	Kakaobutter	920300201	1
Spinnrad/ Sanacorp 27.0…	Kakaobutter	719300202	1
Spinnrad/Noweda	Wachs, gebleicht	118048061	2
Spinnrad/Noweda	Kakaobutter	317300201	1
Spinnrad/Noweda	Kakaobutter	717300202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Spinnrad	Kakaobutter	1017300203	1
Spinnrad	Kakaobutter	1017300212	1
Spinnrad	Wachs, gebleicht	1018048062	1
Spinnrad	Wachs, gebleicht	118048061	1
Spinnrad	Kakaobutter	221302051	1
Spinnrad	Wachs, gebleicht	317048061	1
Spinnrad	Kakaobutter	319300201	1
spinnrad	Kakaobutter	3252	1
Spinnrad	Kakaobutter	512300202	1
spinnrad	Wachs, gebleicht	718402002	1
Unisan	Hartparaffin, Plätzchen	11166911	3
Wachs neu	Wachs, gelb		2

- 178 319 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 40 704 Chargen von 704 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wachse / Fette* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	2347	0	131 354
Typ B	0	1553	10	145 111
Typ C	0	4398	11	178 319

Die Substanz/Substanzgruppe *Wachse / Fette* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 99,7444 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	99,3602 % (> 99,1683 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	99,7505 % (> 99,6825 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
20865	20865	0,00	151,38
20986	20986	0,00	110,38
21067	22479	15,63	152,03
21433	23511	5,25	133,23
21482	24813	16,79	154,66
21483	21483	0,00	88,22
21682	21682	0,00	63,72
21731	22349	2,86	124,75
21766	22330	6,83	69,23
21875	23639	5,50	129,30
21880	21880	0,00	142,98
21984	21984	0,00	142,84
22244	23511	8,80	137,12
22245	23511	5,64	124,92
22325	21984	4,06	125,73
22330	22330	0,00	67,24
22338	21880	5,93	142,58
22348	23067	7,83	147,34
22349	22349	0,00	128,04
22352	23278	13,60	104,53
22479	22479	0,00	146,59
22486	22486	0,00	115,00
22956	23511	17,86	134,81
23067	23067	0,00	150,82
23242	24715	12,59	104,17
23278	23278	0,00	99,79
23511	23511	0,00	129,06
23560	23817	7,41	128,63
23565	23067	46,11	150,49
23601	21880	5,61	143,11
23639	23639	0,00	123,60
23705	23067	46,91	151,38
23707	23067	6,40	150,87
23817	23817	0,00	113,32
24715	24715	0,00	96,95
24716	24716	0,00	98,38
24720	24720	0,00	138,59
24813	24813	0,00	153,48
24870	23511	4,43	133,58
25047	21880	13,82	143,19
25216	25216	0,00	95,34
25381	22479	22,79	150,68
25384	23067	5,98	158,37
25387	22349	7,47	141,79
25434	22349	25,84	133,42
25445	21880	9,12	144,49
25639	25639	0,00	146,80
25723	25723	0,00	66,01
25739	23511	17,14	104,96
26108	26108	0,00	96,05

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Weinsäure**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20014-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Weinsäure; Acidum tartaricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Weinsäure	8	4	158

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Ascorbinsäure	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Oxytetracyclinhydrochlorid	171,48	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Weinsäure	15130201	22383	60	20150416
Caelo	Weinsäure	15164001	22384	60	1704461
Caelo	Weinsäure	161468	22613	40	20160607*
Caelo	Weinsäure	21000301	25628	40	20210301*
Caelo	Weinsäure	21000938	25699	50	20210430*
Euro OTC	Weinsäure	1907022	24806	40	20190813*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	22391	60	1711509
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	22501	40	20140827

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 390 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 311 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 190 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.

- 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	Weinsäure	13217803	21457	60
Caelo	Weinsäure	181212	24015	40
Caelo	Weinsäure	21002221	25799	50
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-322976	23527	40

- 146 484 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 376 Spektren von 184 *Apo-Ident*-Kunden aus 166 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 157 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
apomix	Weinsäure		1
apomix	Weinsäure	1111	1
Beiersdorf AG	Weinsäure	11G19-N08	2
Caelo	Weinsäure		1
Caelo	Weinsäure	10073105	1
Caelo	Weinsäure	10180708	2
Caelo	Weinsäure	10180713	2
Caelo	Weinsäure	10180714	1
Caelo	Weinsäure	10199713	1
Caelo	Weinsäure	11169406	2
Caelo	Weinsäure	1169406	1
Caelo	Weinsäure	11k10-n07	1
Caelo	Weinsäure	1204102	1
Caelo	Weinsäure	12044101	2
Caelo	Weinsäure	12044102	3
Caelo	Weinsäure	12044103	4
Caelo	Weinsäure	12044119	3
Caelo	Weinsäure	12240402	1
Caelo	Weinsäure	12240413	1
Caelo	Weinsäure	12240415	1
Caelo	Weinsäure	12286903	2
Caelo	Weinsäure	12286904	2
Caelo	Weinsäure	12286906	4
Caelo	Weinsäure	12286911	1
Caelo	Weinsäure	12286924	1
Caelo	Weinsäure	12286932	1
Caelo	Weinsäure	12286934	1
Caelo	Weinsäure	12286939	1
Caelo	Weinsäure	12H02-n07	1
Caelo	Weinsäure	13116306	1
Caelo	Weinsäure	13116307	1
Caelo	Weinsäure	13116308	2
Caelo	Weinsäure	13217803	1
Caelo	Weinsäure	13217806	2
Caelo	Weinsäure	13217807	1
Caelo	Weinsäure	13B15-N01	2
Caelo	Weinsäure	13125-B01-294093	1
Caelo	Weinsäure	14054521	1
Caelo	Weinsäure	14186211	1
Caelo	Weinsäure	14186213	4
Caelo	Weinsäure	14G07-B02-308555	2
Caelo	Weinsäure	14G07-B02-330640	1
Caelo	Weinsäure	15045303	1
Caelo	Weinsäure	15045304	1
Caelo	Weinsäure	151302	1
Caelo	Weinsäure	15130201	6
Caelo	Weinsäure	15130205	2
Caelo	Weinsäure	15130206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weinsäure	15130207	1
Caelo	Weinsäure	15164001	4
Caelo	Weinsäure	15164002	3
Caelo	Weinsäure	15164008	5
Caelo	Weinsäure	15164010	1
Caelo	Weinsäure	15349101	5
Caelo	Weinsäure	15349102	5
Caelo	Weinsäure	15349105	9
Caelo	Weinsäure	15349106	4
Caelo	Weinsäure	15349109	5
Caelo	Weinsäure	15349110	2
Caelo	Weinsäure	16146806	2
Caelo	Weinsäure	16146809	1
Caelo	Weinsäure	16146811	1
Caelo	Weinsäure	16260403	5
Caelo	Weinsäure	16260404	5
Caelo	Weinsäure	16260405	1
Caelo	Weinsäure	16260406	5
Caelo	Weinsäure	17091402	1
Caelo	Weinsäure	17337504	2
Caelo	Weinsäure	17337505	3
Caelo	Weinsäure	17337506	2
Caelo	Weinsäure	17347103	5
Caelo	Weinsäure	17347104	3
Caelo	Weinsäure	1812104	1
Caelo	Weinsäure	18121201	1
Caelo	Weinsäure	18121204	5
Caelo	Weinsäure	18121205	1
Caelo	Weinsäure	18121208	5
Caelo	Weinsäure	18121210	5
Caelo	Weinsäure	18121211	8
Caelo	Weinsäure	18121212	3
Caelo	Weinsäure	18121214	8
Caelo	Weinsäure	18239403	1
Caelo	Weinsäure	18239405	1
Caelo	Weinsäure	18239406	2
Caelo	Weinsäure	18239407	3
Caelo	Weinsäure	18239407/P-04121921	1
Caelo	Weinsäure	191825002	7
Caelo	Weinsäure	191825003	8
Caelo	Weinsäure	191825004	2
Caelo	Weinsäure	19825005	1
Caelo	Weinsäure	21000938002	2
Caelo	Weinsäure	2717I-01053	1
Caelo	Weinsäure	4110N-01053	1
Caelo	Weinsäure	708061	2
Caelo	Weinsäure	8051809	1
Caelo	Weinsäure	9041703	1
Caelo	Weinsäure	9494239	1
Caesar & Loretz GmbH / ...	Weinsäure	17337504	2
Caesar & Loretz GmbH / ...	Weinsäure	18239405	1
Caesar & Loretz GmbH/An...	Weinsäure	18121211	1
Caesar & Loretz GmbH/Ge...	Weinsäure	191825003	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Weinsäure	18121211	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Weinsäure	18121214	1
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Weinsäure	191825002	3
Caesar & Loretz GmbH/Gehe	Weinsäure	9494222	1
Caesar & Loretz GmbH/Ph...	Weinsäure	17337505	1
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	18121204	1
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	18121208	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	18121210	1
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	18121211	1
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	191825002	3
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	191825003	5
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	191825005	1
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	19182501	1
Caesar & Loretz GmbH	Weinsäure	21000938003	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Weinsäure	12044103	1
canea, anzag	Weinsäure	12286906	1
Distillerie Mazzari/Far...	Weinsäure	13405	1
E-plus	Weinsäure	15349107	1
Euro OTC	Weinsäure	1604046-02	1
Euro OTC	Weinsäure	17347103	1
Euro OTC	Weinsäure	702265	1
Fagron	Weinsäure	1106211053	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N06	1
Fagron	Weinsäure	11E24-N060752/764	1
Fagron	Weinsäure	12131	2
Fagron	Weinsäure	12225	1
Fagron	Weinsäure	12F18-N02	1
Fagron	Weinsäure	12F18-No2	1
Fagron	Weinsäure	12H02-N07	3
Fagron	Weinsäure	12K16-N02	1
Fagron	Weinsäure	12K29-B01-285247	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	13/25-B01-285488	2
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294093	1
Fagron	Weinsäure	1325-B01-294094	1
Fagron	Weinsäure	13B15N01	1
Fagron	Weinsäure	13B15-N01	8
Fagron	Weinsäure	13G03-N14	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285487	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-285488	2
Fagron	Weinsäure	13I25-b01-294093	1
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294093	3
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294094	3
Fagron	Weinsäure	13I25-B01-294095	1
Fagron	Weinsäure	13l25-B01-285488	1
Fagron	Weinsäure	14186212	1
Fagron	Weinsäure	14519	1
Fagron	Weinsäure	14G07-802	1
Fagron	Weinsäure	14G07-B02	3
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-308554	3
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-322976	2
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-322977	1
Fagron	Weinsäure	14G07-B02-330640	4
Fagron	Weinsäure	15045303	1
Fagron	Weinsäure	18G17-B01-351824	1
Fagron	Weinsäure	20151112-2	1
Fagron	Weinsäure	20A17-B04-196364	1
Fagron	Weinsäure	20A17-B04-200531	1
Fagron	Weinsäure	20A17-B04-200532	2
Fagron	Weinsäure	2414E1053	1
Fagron	Weinsäure	2513M01053	1
Fagron	Weinsäure	P161019AT09/18	1
Fagron	Weinsäure	xxxxxxx	1
Fischar/Gehe	Weinsäure	705061	1
Fischar/Phönix	Weinsäure	704021	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fischar	Weinsäure	704061	2
Fischar	Weinsäure	705061	1
Fischar	Weinsäure	709041	1
Fischer/AHD	Weinsäure	700061	1
Fragon/Sanacorp	Weinsäure	13G03-N14	2
Gatt-Koller / Phoenix	Weinsäure	3334/08131514	1
GEHE 07.05.2014	Weinsäure	13G03-N14	2
GEHE 14.04.2014	Weinsäure	12H02-N07	1
Gehe/Fischer	Weinsäure	706061	1
Gehe/Henry Lamotte	Weinsäure	17/12	1
Gehe	Weinsäure	1325-B01-285487	1
Gehe	Weinsäure	16146806	1
Gehe	Weinsäure	703061	1
Gehe	Weinsäure	7284696	1
Hänseler	Weinsäure		1
Klenk	Weinsäure	13405	1
L12	Weinsäure	14G07-B02-308555	1
Nachprüfung	Weinsäure	2082019-13	1
Noweda 20.7.19	Weinsäure	18121212	1
Noweda/ Fischar	Weinsäure	702061	1
Noweda	Weinsäure	7284696	1
Otto Fischar/ Gehe	Weinsäure	709041	1
Otto Fischar	Weinsäure	705061	2
Otto Fischer GmbH	Weinsäure	705061	1
Phoenix	Weinsäure	12044115	1
Phoenix	Weinsäure	12Ho2-N07	1
Phoenix	Weinsäure	12K29B01	1
Phoenix	Weinsäure	13116308	1
Phönix Gotha	Weinsäure	704021	1
Phönix	Weinsäure	11e24-n06	1
Phönix	Weinsäure	12286904	1
Phönix	Weinsäure	13/25-B01-294094	1
Phönix	Weinsäure	18121208	1
Sanacorp WE: 19.0518 EK…	Weinsäure	16260406	1
Sanacorp	Weinsäure	17347104	1
schubert / Phoenix	Weinsäure	1014PLV-755	1
Spangropharm	Weinsäure	10073111	1

- 182 352 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 458 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Weinsäure* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (A/B/C) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	390	0	133 311
Typ B	0	190	0	146 484
Typ C	0	367	9	182 352

Die Substanz/Substanzgruppe *Weinsäure* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,4615 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,8421 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	97,6064 % (> 96,8085 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22383	22613	8,89	219,86
22384	22384	0,00	216,72
22391	22391	0,00	220,13
22501	22391	3,76	221,78
22613	22613	0,00	222,64
24806	24806	0,00	218,96
25628	25628	0,00	224,42
25699	25699	0,00	223,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wollwachsalkohole**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20495-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wollwachsalkohole; Alcoholes adipis lanae; Alcoholes lanae; Wollwachsalkohole (pestizidarm)

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Wollwachsalkohole	4	2	17

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Wollwachsalkoholcreme DAB	anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz
Wollwachsalkoholcreme SR	anderer Aggregatzustand: pastöse Substanz

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Glycerolmonostearat, emulgierend	75,34	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	21520	40	1412037
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22328	60	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	153703	22329	60	20151111*
Caelo	Wollwachsalkohole	163530	23098	40	20161223*
Caelo	Wollwachsalkohole	191275	24722	40	20190606*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 133 461 Spektren aus insgesamt 2465 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	173160	23972	40
Caelo	Wollwachsalkohole	181619	24165	40

- 146 594 Spektren aus insgesamt 2919 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 26 Spektren von 16 *Apo-Ident*-Kunden aus 18 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 17 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wollwachsalkohole	11011401	1
Caelo	Wollwachsalkohole	12340505	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13071502	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13083906	2
Caelo	Wollwachsalkohole	13083912	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13226408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	13380601	1
Caelo	Wollwachsalkohole	14262501	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304502	1
Caelo	Wollwachsalkohole	15304505	3
Caelo	Wollwachsalkohole	17169701	3
Caelo	Wollwachsalkohole	18092502	3
Caelo	Wollwachsalkohole	18161904	1
Caelo	Wollwachsalkohole	23101408	1
Caelo	Wollwachsalkohole	4/2015	1
Caelo	Wollwachsalkohole	6111801	1
Caesar & Loretz GmbH	Wollwachsalkohole	19127504	1
Cealo/ Noweda	Wollwachsalkohole	13380601	1
Fagron	Wollwachsalkohole	16235702	1

- 182 702 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 603 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wollwachsalkohole* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	133 461
Typ B	0	80	0	146 594
Typ C	0	25	1	182 702

Die Substanz/Substanzgruppe *Wollwachsalkohole* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	96,1538 % (> 84,6154 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21520	21520	0,00	122,42
22328	22328	0,00	129,29
22329	22329	0,00	129,55
23098	23098	0,00	121,03
24722	24722	0,00	133,40

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xylitol**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20994-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xylitol; Xylitolum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xylitol	5	4	21

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Mannitol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Xylose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	80,85	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Xylitol	14068206	21755	60	20140317
Caelo	Xylitol	15135405	22248	60	20150417
Caelo	Xylitol	15135405	22579	40	20150417
Caelo	Xylitol	20002926	25619	40	20201027*
Fagron	Xylitol	14G04-B04-298356	21754	60	AR-15-FG-008046-01
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	22254	60	20140919

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 381 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 170 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.

- 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	Xylitol	15388101	22578	40
Caelo	Xylitol	163174	23061	40
Caelo	Xylitol	181133	24041	40
Caelo	Xylitol	21004147	26002	40
Caelo	Xylitol	21004147	26002SI	10

- 146 504 Spektren aus insgesamt 2917 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 36 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylitol*.
- 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	Xylitol	1219Q-02787	1
Caelo	Xylitol	12240612	1
Caelo	Xylitol	13230302	1
Caelo	Xylitol	13230305	1
Caelo	Xylitol	13230309	1
Caelo	Xylitol	13230315	1
Caelo	Xylitol	14061401	1
Caelo	Xylitol	14068206	1
Caelo	Xylitol	14G04-B04-298356	2
Caelo	Xylitol	15388104	3
Caelo	Xylitol	16317401	1
Caelo	Xylitol	18045302	4
Caelo	Xylitol	18113304	1
Caelo	Xylitol	18235908	1
Caelo	Xylitol	20003607001	2
Caelo	Xylitol	3314M-02787	1
Caelo	Xylitol	5112I-02787	1
Caelo	Xylitol	718I-02787	1
Caesar & Loretz GmbH	Xylitol	20003607001	2
Fagron	Xylitol	12J25-N06	2
Fagron	Xylitol	13/23-N06	1
Fagron	Xylitol	13H28N10	1
Fagron	Xylitol	13H28-N10	2
Fagron	Xylitol	14G04-B04-303524	2
Fagron	Xylitol	16c14-B02-320887	1

- 182 692 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 597 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylitol* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	133 381
Typ B	0	170	0	146 504
Typ C	0	36	0	182 692

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylitol* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 96,4706 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 83,3333 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21754	21754	0,00	184,97
21755	25619	14,88	180,73
22248	25619	14,80	180,55
22254	21754	5,43	182,27
22579	25619	15,55	182,98
25619	25619	0,00	181,10

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xylometazolinhydrochlorid**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20025-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xylometazolinhydrochlorid; Xylometazolini hydrochloridum; Xylometazolinum hydrochloricum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xylometazolinhydrochlorid	5	5	66

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tretinoin	79,63	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Xylometazolinhyd…	13344901	21516	60	1501655
Caelo	Xylometazolinhyd…	13344901	21517	60	20131119
Caelo	Xylometazolinhyd…	16074211	23246	40	20160318
Fagron	Xylometazolinhyd…	13I18-B03-295481	21722	60	AR-15-FG-007785-01
Fagron	Xylometazolinhyd…	14K19-B05-305006	21927	60	20141128
Fagron	Xylometazolinhyd…	14K19-B05-305006	21927SI	60	20141128
Fagron	Xylometazolinhyd…	19B07-B02-373357	25735	40	20190408
Fagron	Xylometazolinhyd…	19B07-B02-373357	25735SI	40	20190408

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 420 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

- 133 281 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 580 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	21000078002	25734	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	22000302	26023	40
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	21K10-B04-215749	26060	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	21517SI†	60
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074211	23246SI†	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23314SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	170739	23320SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	173457	23832SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	21000078002	25734SI	40
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	22000302	26023SI	40
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	21K10-B04-215749	26060SI	40

- 146 094 Spektren aus insgesamt 2914 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 185 Spektren von 129 *Apo-Ident*-Kunden aus 67 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid*.

†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.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 66 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	12027911	1
Anzag	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	10118821	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12027906	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287201	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	8
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287204	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	7
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287212	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	12287213	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	10
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13171205	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344901	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	13344908	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037907	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037910	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15037912	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292803	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292804	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292811	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	15292812	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	153037907	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	160740209	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074201	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074202	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074205	6
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	7
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	160742095416	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074216	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16074217	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	16322082	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	1703902	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	1703909	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073902	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073905	8
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073908	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17073909	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17344512	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345703	10
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345706	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345707	3
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345708	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	17345712	2
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	181102181	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	192751007	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	192761005	8
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	192761007	4
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	2031502	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	21000078001	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	21000078004	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	21003217001	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	23051820	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	24111202	1
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9276404	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylometazolinhydrochlorid	9278404	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Xylometazolinhydrochlorid	17345712	1
Caesar & Loretz GmbH / …	Xylometazolinhydrochlorid	17345710	1
Caesar & Loretz GmbH/ P…	Xylometazolinhydrochlorid	192761005	1
Caesar & Loretz GmbH	Xylometazolinhydrochlorid	17073902	1
Caesar & Loretz GmbH	Xylometazolinhydrochlorid	17345706	1
Caesar & Loretz GmbH	Xylometazolinhydrochlorid	17345707	1
Caesar & Loretz GmbH	Xylometazolinhydrochlorid	17345708	3
Caesar & Loretz GmbH	Xylometazolinhydrochlorid	17345710	3
Caesar & Loretz GmbH	Xylometazolinhydrochlorid	17345712	1
Celoa vdL	Xylometazolinhydrochlorid	13171202	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	10416XMHC	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12287210	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	12G31-N01	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13171203	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	1318-B03-295479	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13E06-N11	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	13I09-N02	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	15Jo6-B99-313751	1
Fagron	Xylometazolinhydrochlorid	15K25-B07-318956	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	10118802	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	16074201	1
GEHE	Xylometazolinhydrochlorid	16074209	1
Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	17345703	1
InfectoPharm/Gehe	Xylometazolinhydrochlorid	17345707	1
Nachprüfung	Xylometazolinhydrochlorid	4317E-03337	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	12287203	1
Noweda	Xylometazolinhydrochlorid	17345708	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	12027902	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	15037906	1
Sanacorp	Xylometazolinhydrochlorid	17345703	1

- 182 543 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 554 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylometazolinhydrochlorid* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	420	0	133 281
Typ B	0	580	0	146 094
Typ C	0	182	3	182 543

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylometazolinhydrochlorid* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,5714 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,9655 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,3784 % (> 96,7568 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21516	21516	0,00	79,63
21517	21516	5,29	81,03
21722	21722	0,00	83,20
21927	21722	7,81	84,63
23246	21722	6,18	81,54
25735	21722	10,94	83,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xylose**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20517-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xylose; Xylosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xylose	6	5	26

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Xylose* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Fructose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Glucose	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Xylitol	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	80,27	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xylose* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Xylose	14218902	21606	60	AR-14-FG-013086-01
Caelo	Xylose	17160902	23413	40	20170704
Caelo	Xylose	191802002	25437	40	20190819
Caelo	Xylose	21000133001	25732	50	20210219

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Fagron	Xylose	13A31-B40-292395	21763	60	20140407
Fagron	Xylose	16A25-B05-328261	23524	40	20160215

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 290 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 6 verschiedenen Chargen.
- 133 411 Spektren aus insgesamt 2463 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Xylose	13133402	20868	40
Caelo	Xylose	162064	22758	40
Caelo	Xylose	171609	23656	40
Caelo	Xylose	173188	23849	40
Caelo	Xylose	190499	24527	40

- 146 474 Spektren aus insgesamt 2916 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 43 Spektren von 15 *Apo-Ident*-Kunden aus 28 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xylose*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 26 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Xylose	11031501	1
Caelo	Xylose	12120101	1
Caelo	Xylose	13133404	2
Caelo	Xylose	13133410	1
Caelo	Xylose	13133414	3
Caelo	Xylose	16002301	1
Caelo	Xylose	16002302	2
Caelo	Xylose	16002309	3
Caelo	Xylose	16206405	1
Caelo	Xylose	17160902	2
Caelo	Xylose	17160905	2
Caelo	Xylose	17318803	4
Caelo	Xylose	17318809	1
Caelo	Xylose	19049902	1
Caelo	Xylose	19180205	2
Caelo	Xylose	21000133002	1
Caelo	Xylose	5031501	1
Caesar & Loretz GmbH	Xylose	20000783003	2
Ebert & Jacobi 12.07…	Xylose	16002301	2
Eigenherstellung	Xylose	80414HJK01	1
Euro OTC	Xylose		1
Fagron	Xylose	10121401	1
Fagron	Xylose	13133415	1
Fagron	Xylose	14E-B03_300658	1
Fagron	Xylose	28111405	1
Fagron	Xylose	80414PJK01	1
Falcento	Xylose	2013051801	1
Phoenix 20.06.2014	Xylose	13A31-B04-292396	1
Phoenix Goettin	Xylose	13133422	1

- 182 685 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 593 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xylose* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	290	0	133 411
Typ B	0	200	0	146 474
Typ C	0	43	0	182 685

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Die Substanz/Substanzgruppe *Xylose* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,9310 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 86,0465 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21606	21606	0,00	151,04
21763	21606	21,13	152,23
23413	21606	17,41	153,24
23524	21606	18,99	149,93
25437	21606	27,57	171,58
25732	21606	18,63	163,46

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 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zinkacetat-Dihydrat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20398-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkacetat-Dihydrat; Zinci acetas dihydricus; Zincum aceticum purum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zinkacetat-Dihydrat	5	2	23

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Natriumacetat-Trihydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Carbomer 35000 / 50000	108,20	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	**Substanz**	**Charge**	**Proben-ID**	**Spektren**	**Zertifikat**
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	15383301	22728	40	20151127
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	153833	23030	40	20151127*
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	170204	23031	40	20170126*
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	19000422	25208	40	20191230*
Caelo	Zinkacetat-Dihyd…	21000302	25652	40	20210303*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.

- 133 501 Spektren aus insgesamt 2464 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020404	23514	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	182046	24213	40
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	170204	23637	40

- 146 554 Spektren aus insgesamt 2918 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 63 Spektren von 56 *Apo-Ident*-Kunden aus 24 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat*.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

- 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	Zinkacetat-Dihydrat	12134801	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12134803	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316401	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316403	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316404	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	12316405	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	14133201	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160801	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15160804	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383304	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383306	3
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	15383308	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020403	3
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17020404	2
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17197601	9
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	17365807	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	18204604	6
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	18204610	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	19000422007	3
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	19000422011	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	20004443001	1
Caelo	Zinkacetat-Dihydrat	21000302002	1
Caesar & Loretz GmbH/ N…	Zinkacetat-Dihydrat	19000422011	1
Caesar & Loretz GmbH/Fi…	Zinkacetat-Dihydrat	18204610	1
Caesar & Loretz GmbH/Kehr	Zinkacetat-Dihydrat	20004443001	1
Caesar & Loretz GmbH	Zinkacetat-Dihydrat	18204604	2
Caesar & Loretz GmbH	Zinkacetat-Dihydrat	19000422007	1
Caesar & Loretz GmbH	Zinkacetat-Dihydrat	21000302006	2
Caesar/Sanacorp	Zinkacetat-Dihydrat	18204604	1
Cealo	Zinkacetat-Dihydrat	17197601	1
Euro OTC	Zinkacetat-Dihydrat	15383301	1
Noweda	Zinkacetat-Dihydrat	18204604	1
phönix	Zinkacetat-Dihydrat	15383301	1
Phönix	Zinkacetat-Dihydrat	17197601	1
PHÖNIX	Zinkacetat-Dihydrat	19000422011	1
Sanacorp	Zinkacetat-Dihydrat	19000422011	1

- 182 665 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 598 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkacetat-Dihydrat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	200	0	133 501
Typ B	0	120	0	146 554
Typ C	0	62	1	182 665

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkacetat-Dihydrat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	98,4127 % (> 93,6508 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
22728	23030	4,36	159,70
23030	23030	0,00	159,65
23031	23031	0,00	156,73
25208	25208	0,00	158,85
25652	25652	0,00	154,27

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zinkgluconat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`20379-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkgluconat; Zinci gluconas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zinkgluconat	8	11	32

Abgrenzung gegen verwandte Substanzen des Europäischen Arzneibuches

Für die folgende Tabelle wurden Arzneibuchsubstanzen ausgewählt, bei deren Abgrenzung der Fachmann mit besonderen Herausforderungen rechnet, weil sie chemisch (oder namentlich) ähnlich zur Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* sind.
Zur leichteren Nachvollziehbarkeit ist für jede dieser *„verwandten“* Substanzen angegeben, auf welche Weise die Abgrenzung erreicht bzw. überprüft worden ist.

	Art der Abgrenzung
Calciumgluconat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)
Eisen(II)-gluconat-Hydrat	Substanz in Aufbau der Datenbank eingegangen (prüfbar)

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

- Submodell 04

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	**Abstand im Hauptmodell**	**Abstand im Zweite-Stufe-Modell**
Natriumcromoglicat	57,07	–
⋮	⋮	⋮
Neomycinsulfat	>50	55,40
Gentamicinsulfat	>50	75,26
Riboflavinphosphat-Natrium	>50	84,22
Magnesiumcitrat	>50	85,26
Mg-Ca-K-colaminphosphat	>50	124,30
Tobramycinsulfat	>50	133,20
Carbomer 35000 / 50000	>50	185,04
Natriumtetraborat	>50	305,85
Finasterid	>50	1605,85

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkgluconat	170165	23034	40	20170125*
Caelo	Zinkgluconat	170951	23292	40	20170518*
Euro OTC	Zinkgluconat	1407033-02	21709	60	20140902
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007	21882	60	20150827*
Euro OTC	Zinkgluconat	1603035	22513	40	20160427*
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	24150	40	20180725*
Euro OTC	Zinkgluconat	2007007	25318	40	20200826*
Euro OTC	Zinkgluconat	2103006	25603	40	20210323*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 360 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 8 verschiedenen Chargen.

- 133 341 Spektren aus insgesamt 2461 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 460 Spektren von 12 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 11 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine 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	Zinkgluconat	161788	22619	40
Caelo	Zinkgluconat	20002679	25611	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018	22700	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1701017	22994	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1706009	23544	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1711004	23730	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1810014	24347	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1902017	24635	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1910010	24942	40
Euro OTC	Zinkgluconat	2007027	25316	40
Euro OTC	Zinkgluconat	2110001	25887	50
Euro OTC	Zinkgluconat	2110001	25887SI	10

- 146 214 Spektren aus insgesamt 2910 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 399 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 33 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 32 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zinkgluconat	16001601	1
Caelo	Zinkgluconat	16178801	1
Caelo	Zinkgluconat	17016502	3
Caelo	Zinkgluconat	17095103	1
Caelo	Zinkgluconat	19044603	2
Caelo	Zinkgluconat	19044607	1
Caelo	Zinkgluconat	19145103	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1312010-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1405011-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007-01	16
Euro OTC	Zinkgluconat	1508007-02	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1603035-01	40
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018-01	34
Euro OTC	Zinkgluconat	1606018-02	36
Euro OTC	Zinkgluconat	1701017-01	31
Euro OTC	Zinkgluconat	1706009-01	66
Euro OTC	Zinkgluconat	170901201	9
Euro OTC	Zinkgluconat	1709012-0103707875	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1711004-01	28
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1807019-01	14
Euro OTC	Zinkgluconat	1810014-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1902017-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1902018-01	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Zinkgluconat	191001001	1
Euro OTC	Zinkgluconat	1910010-01	1
Euro OTC	Zinkgluconat	2007007-01	2
Euro OTC	Zinkgluconat	2007027-01	16
Euro OTC	Zinkgluconat	2103006-01	8
Euro OTC	Zinkgluconat	2110001-01	6
Euro OTC	Zinkgluconat	27061711	1
Euro OTC	Zinkgluconat	ZGE-USP2004028	1
Fagron	Zinkgluconat	14J30-B06-300520	1
KOKO Gmbh	Zinkgluconat	1810014-01	28

- 182 329 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 589 Chargen von 712 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkgluconat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	360	0	133 341
Typ B	0	460	0	146 214
Typ C	0	399	0	182 329

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkgluconat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	100,0000 % (> 98,3333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 98,6957 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,8998 %)	100,0000 % (> 98,4962 %)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
21709	25603	5,52	62,89
21882	21882	0,00	63,16
22513	22513	0,00	70,83
23034	23034	0,00	60,84
23292	23292	0,00	61,35
24150	24150	0,00	68,92
25318	25318	0,00	61,15
25603	25603	0,00	65,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-04

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zinkstearat**
Substanzklasse	Arzneistoffe Fest
Berichtsdatum	10.09.2022
Berichtsnummer	`24018-2022-09-10`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zinkstearat; Zinci stearas

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. In dem generierten chemometrischen Modell werden die Abstände zwischen allen trennbaren Substanzen auf den vorgegebenen Sicherheitsabstand überprüft.
3. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zinkstearat	2	1	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* in der Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M, die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.
Eine notwendige Bedingung für die Ausgabe eines eindeutigen Ergebnisses ist also: Alle Substanzen im Zweite-Stufe-Modell müssen einen Abstand $M \geq 9$ zueinander aufweisen. Alle restlichen Substanzen müssen im Hauptmodell $M \geq 9$ erreichen.
Wo das nicht erreicht wird, muss ein mehrdeutiges Ergebnis angegeben werden, das mindestens die zwei einander zu nahen Substanzen als mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wachs, gebleicht	40,59	–
Cetylpalmitat 15	48,50	–
Hartparaffin, Plätzchen	53,83	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
Caelo	Zinkstearat	180628	24018	40	20180322*
Caelo	Zinkstearat	22000651	26123	40	20220426*
Caelo	Zinkstearat	22000651	26123SI	20	20220426*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 463 103 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 100 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

verschiedenen Chargen.

- 133 601 Spektren aus insgesamt 2467 Chargen von 457 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Zinkstearat*.

- 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	Zinkstearat	182279	24500	40

- 146 634 Spektren aus insgesamt 2920 Chargen von 779 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Zinkstearat*.

- 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.

- 182 728 Spektren von 1178 *Apo-Ident*-Kunden aus 41 621 Chargen von 713 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zinkstearat* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der

richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	60	40	133 601
Typ B	0	40	0	146 634
Typ C	0	0	0	182 728

Die Substanz/Substanzgruppe *Zinkstearat* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9900 %)	60,0000 % (> 57,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9898 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 99,9001 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
24018	24018	0,00	45,37
26123	26123	0,00	42,96

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (*Typ A*)

In die Generierung des chemometrischen Modells gehen auch Spektren von Substanzen ein, die nicht mit diesem Modell identifiziert werden können. Dies hat den Zweck, dass Substanzen, die das Modell nicht erkennen soll, auch sicher abgewiesen werden. Die Spektren dieser Proben gehen als *Typ A* in die Validierung ein. Sie wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen.

Die Proben stammen aus 264 Chargen. Daran wurden 12 531 Spektren aufgenommen. Die Kalibrierspektren von Substanzen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144605	40	beim Lieferant
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	40	0814J-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	13344603	60	0814J-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	40	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	60	0814K-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	60	1316Q-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	40	0814I-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	60	0814I-03361
Fagron	Amlodipinbesilat	21J12-B20-217787	40	20220226
Fagron	Amlodipinbesilat	21L15-B03-220098	40	20220315
Flora Apothek…	Amygdalin	13121802	40	1405619
Auropure Life…	Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%	PA02099-17102131	40	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%	BAE150902	60	beim Lieferant
Safic-Alcan	Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%	BAE150902	60	beim Lieferant
Caelo	Anis	13333903	40	20131018
Caelo	Anis, zerstossen	13357101	40	20131202
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	40	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	12F27-N02	60	0814I-07775
Fagron	Barbital-Natrium	14K14-B04-303353	60	1516I-07775
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	40	20130625
Caelo	Benzalkoniumchlorid	16171603	40	20160715
Merck KGaA	Benzoylperoxid, wasserhaltig	S7012241509	60	20130317
Sigma-Aldrich	Betamethasonacetat	LRAA8500	40	CRS
Sigma-Aldrich	Betamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	MKBS9676V	40	CRS
Caelo	Bibergeil, gepulvert	12137409	40	1402590
Klenk	Birkenrinde, geschn.	0561A121121	40	20121127
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030601	50	20110221
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	12172908	40	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	2017A-07774
Euro OTC	Calciumcarbonat, leicht	1611008-01	40	20161201
Flora Apothek…	Calciumcolaminphosphat	14384	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Calciumcolaminphosphat	1000200822	40	beim Lieferant
Pharmorgana	Calciumcolaminphosphat	1000210678	50	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	33299	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	66606	40	beim Lieferant
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1401006-01	40	1412540
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1603003	40	20160329*
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1603003	40	20180615*
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	12L04-N07	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	13J23-N05	40	beim Lieferant
Flora Apothek…	Calciumorotat-Dihydrat	ORC00119	40	beim Lieferant
Caelo	Carnaubawachs	170903	40	20170512*
Caelo	Carnaubawachs	183330	40	20190114*
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	40	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259305	60	0814J-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	15224802	60	1316Q-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	40	0814I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	13I17-N02	60	0814I-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	40	0814K-01278
Th. Geyer	Cocainhydrochlorid	60145	60	0814K-01278
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13071504	40	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	60	1316R-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13071504	60	0814J-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	60	1316R-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	40	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	16E17-B05-324109	40	2017A-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	60	0814I-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	60	1316Q-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	40	0814K-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	067054	40	2017D-01279
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	60	0814K-01279
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	2001007	40	20200316*
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	40	beim Lieferant
New Zealand P…	Desoxycholsäure	0416720	40	beim Lieferant
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung (Reisstärke)	18C13-B06-348239	40	20180502
Sigma-Aldrich	Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium	LRAC1690	40	CRS
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	40	0814M-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	13I23-N01	60	0814M-03582
Sigma-Aldrich	Diclofenac-Kalium	D1039990	40	CRS
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267601	40	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142506	40	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295901	60	1316Q-03065

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267601	60	0914A-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142506	60	0914B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295901	60	1316Q-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N03	40	0914C-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N03	60	0914C-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	40	0914D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	067052	40	2017D-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	60	0914D-03065
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295103	40	20111103
Safic-Alcan	Dimercaptobernsteinsäure	20170210	40	beim Lieferant
Fagron	Econazolnitrat	12H08-N02	40	1312442
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	40	20110606
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	AR-16-FG-011359-01
Fagron	Econazolnitrat	14G22-B07-327805	40	20140804
Fagron	Econazolnitrat	12I06-B40-306925	40	20140127
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101905	40	20110406
Caelo	Eibischwurzel, geschält	13214804	40	20130806
EDQM	Erythromycinlactobionat	1.0	40	CRS
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	11307706	40	20111111
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	40	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686
Fagron	Fentanylcitrat	13G30-N06	60	0814M-07678
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525098	60	1316R-03686
Fagron	Fentanylcitrat	15F18-B01-525166	60	1316Q-03686
EDQM	Fenticonazolnitrat	1.3	40	CRS
Fagron	Gelborange S	13I05_N04	40	20130903
Klenk	Gewürznelken, gepulvert (Gewürz)	1264B141007	60	AR-15-FG-014858-01
Flora Apothek...	Glycyrrhizinsäure	10588	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1205027	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1705007	40	20170601*
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1905017	40	20190709*
Pharmorgana	Griffonia Extrakt	1000200297	40	beim Lieferant
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10265602	40	20101206
Caelo	Heublume	12317104	40	20121122
Klenk	Heublume	1400A130304	40	20130403
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	40	20151028
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	13267702	40	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393602	60	1516J-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	13267702	60	0914A-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393602	60	1516J-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13E16-N02	40	0914B-01334

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13I25-N05	60	1516I-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13E16-N02	60	0914B-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13I25-N05	60	1516I-01334
Caelo	Indische Flohsamenschalen	13238005	40	20130816
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	12180601	40	20120730
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325715	40	20111205
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B160429	60	1704440
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187106	40	1403493
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350803	40	20131114
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	12272801	40	1403468
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	60	beim Lieferant
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	9757
Flora Apothek…	Kaliumorotat	ORK00117	40	beim Lieferant
Caelo	Kamillenblüten	12337605	40	20121122
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183008	40	20120802
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11048808	40	zu erfassen
Caelo	Kolophonium	12301410	60	AR-15-FG-016314-01
Caelo	Kolophonium	173014	40	20180102*
Caelo	Kolophonium	191664	40	20190701*
Klenk	Kreuzkümmel, feingepulvert	2824B121001	40	20121009
Caelo	Kümmel	11003217	40	20110209
Caelo	Kümmel, zerstossen	12116904	40	20120503
Dr. Behr	L-Carnitin Hydrochlorid	WE11030091	60	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE11060069	40	beim Lieferant
Dr. Behr	L-Carnitintartrat	WE15080050	60	beim Lieferant
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1302017-01	40	beim Lieferant
Caelo	Leinsamen	12186902	60	zu erfassen
Caelo	Leinsamen	13412801	40	20140113
Flora Apothek…	Levamisolhydrochlorid	LV17203	40	beim Lieferant
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13214713	40	20130806
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	40	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	60	1516A-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	60	0914E-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	60	1516A-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06	40	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06	60	0914F-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	60	1516B-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67033	40	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	40	0914H-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67033	60	0914G-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	60	0914H-02949
EDQM	Methylprednisolonacetat	2.0	20	CRS
Flora Apothek…	Mg-Ca-K-colaminphosphat	1000190952	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	36985	60	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	46816	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	80919	40	beim Lieferant
Fagron	Midazolam	13K05-N01	40	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Fagron	Midazolam	13K05-N01	60	0914E-07393
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	60	1516A-07393
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12215811	40	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224602	60	1516B-03538

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Midazolamhydrochlorid	12215811	60	0914E-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224602	60	1516B-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	40	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	40	1917R-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	13E22-N09	60	0914F-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14L23-B04-300245	60	1516A-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	40	0718E-03538
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294003	30	20111027
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125207	40	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13349505	40	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439404	60	1416R-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125207	60	0914E-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	13349505	60	0914F-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439404	60	1416R-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	13G08-N04	40	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	13G08-N04	60	0914G-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312694	60	1416Q-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	40	0914H-01879
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	60	0914H-01879
Caelo	Morphinsulfat	12153212	40	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	40	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	60	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	31	0914E-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	40	0914G-07776
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Fagron	Morphinsulfat	13J07-N04	60	0914G-07776
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A160405	60	9888
Caelo	Myrrhe	11277111	60	1403081
Caelo	Myrrhe	13108701	40	AR-15-FG-000946-01
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Heptahydrat	12109002	40	20120424
Fagron	Nifedipin	18K19-B02-363428	40	20190122
Fagron	Nifedipin	21B18-F02-378364	40	20210609
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268908	40	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12034515	40	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268913	60	1416R-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268908	60	0914E-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12034515	60	0914F-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268914	60	1416Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268913	60	1416R-07734
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A130909	40	1407600
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11347607	40	20111220
Caelo	Phenobarbital	12173202	40	0914E-01040
Caelo	Phenobarbital	12173202	60	0914E-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	60	1416Q-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	40	0914F-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	60	0914F-01040
Euro OTC	Praziquantel	1908004	40	20190830*
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057818	40	20110314
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130321	40	20130408
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187605	40	20110930

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193408	40	20110728
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	40	AR-15-FG-001050-01
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350204	80	1403711
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193905	40	20110727
Caelo	Schwarzkümmelsamen	161157	60	20160708
Caelo	Schweres basisches Magnesiumcarbonat	182282	40	20180906*
Klenk	Selleriefrüchte	7140A131122	60	20131204
Klenk	Selleriewurzel, geschn.	6091A110110	40	1410177
Caelo	Senfsamen, weiß	12361002	40	1403473
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12349601	60	1403281
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375705	40	20130110
Caelo	Siam-Benzoe	12321312	40	zu erfassen
Caelo	Siam-Benzoe	12321314	40	20121031
Klenk	Spargelwurzelstock, geschn.	6151B110304	40	1403480
Caelo	Sternanis	11314104	30	20111121
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	40	20120102
Galke	Süßholzwurzel, geschält	22728	40	beim Lieferant
Caelo	Tang, geschn.	13230805	40	AR-15-FG-007678-01
Caelo	Tang, geschn.	15418801	60	AR-17-FG-007505-01
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	60	AR-15-FG-014020-01
EDQM	Triamcinolonhexacetonid	3.0	40	CRS
Caelo	Veilchenwurzel	11026705	40	20110221
Caelo	Wacholderbeeren, zerstossen	13367302	40	20131122
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	40	20120112

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 877 Chargen. Daran wurden 38 005 Spektren aufgenommen. Die Spektren, die an unabhängigen Proben von Substanzen aufgenommen wurden, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ B* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	12H08-N03	40	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	14A22-B05-291560	60	kein Zertifikat beschaffbar
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	16H23-B98-325052	40	20160913
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	40	1402308
Fagron	5-Fluorouracil	13F19-N03	60	1608169
Fagron	5-Fluorouracil	16D01-U05/3-327376	40	20161117
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	12H21-N08	40	20120831
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12049604	40	20120229
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113303	40	20120427
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B120611	40	20120620
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	12147201	40	20120608
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat	21002588	40	20210903*
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat	21002588	10	20210903*
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat	1911008-03	40	20210630
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat	1911008-03	10	20210630
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat	21F07-B18-213240	40	20211105
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat	21F07-B18-213240	10	20211105
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, kristallin	12I27-N01	40	20121009
Caelo	Amfetaminsulfat	18186907	40	1919M-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	40	2017A-03361
Caelo	Amfetaminsulfat	18186907	40	1919M-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324577	40	2017B-03361
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	067043	40	2017C-03361
Fagron	Amlodipinbesilat	21J12-B20-217787	10	20220226
Fagron	Amlodipinbesilat	21L15-B03-220098	10	20220315
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	40	20121206
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1209013-01	40	20120928
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	182108	40	20180926*
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	21001324	50	20210706*
abcr GmbH	Amygdalin	1310927	40	beim Lieferant
abcr GmbH	Amygdalin	1310579	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Auropure Life…	Amygdalin, Bittermandelextrakt 98%	PA02099-160822	30	beim Lieferant
Caelo	Angelikawurzel	12168701	40	zu erfassen
Caelo	Angelikawurzel	12080404	40	1403053
Caelo	Angelikawurzel	12080409	40	20120322
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	40	20120621
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	60	1509356
Caelo	Anis	11370301	40	20120117
Klenk	Anis	2700A140129	60	20140926
Klenk	Anis	2700A160511	60	1708049
Caelo	Anis, gepulvert	11306203	40	20111110
Caelo	Anis, zerstossen	12111301	40	20120420
Caelo	Apfelstücke, geschn.	11229807	60	beim Lieferant
Caelo	Arnikablüten	11285702	40	20111118
Caelo	Arnikablüten	11259801	40	20110923
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173302	40	20120706
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13310707	40	20130930
Euro OTC	Aspartinsäure	2108022	50	20210906*
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	3871B100713	40	20100721
Fagron	Azithromycin	20F22-F01-372739	50	20200813
Caelo	Badekamille	12115805	40	beim Lieferant
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	12138005	40	1403809
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	12138008	40	1508496
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	13113204	60	zu erfassen
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033809	40	20120228
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02-324539	40	2017A-07775
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186502	40	20120705
Caelo	Bariumsulfat	171113	40	20170509*
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	40	1404538
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	13072801	40	20130326
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12066404	50	20120321
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016705	40	20120131
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	12038203	40	20120306
Caelo	Bentonit	12237603	40	20120810
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112601	40	20120430
Klenk	Berufskraut, geschn.	4511K130314	40	20130402
Euro OTC	Betainhydrochlorid	2201015	40	entfällt
Euro OTC	Betainhydrochlorid	2201015	40	entfällt
Fagron	Betainhydrochlorid	13H13-N02	40	1402684
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 Verreibung (Reisstärke)	17F12-B10-34942	40	20170728
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007205	40	20120118
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007205	60	20120118
Caelo	Bibergeil, gepulvert	13410403	40	20131231
Caelo	Bibergeil, gepulvert	13410403	40	20131231
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	40	20120206
Caelo	Bibernellwurzel	12027407	40	20120206
Caelo	Bibernellwurzel	12024406	40	20120206
Caelo	Bimssteinpulver	180533	40	20180222*
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193105	40	20120710
Caelo	Bittere Mandeln	13220401	40	1406296
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	60	AR-15-FG-008161-01
Caelo	Bitterer Fenchel	12094708	40	zu erfassen
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	40	20120705
Caelo	Bitterer Fenchel	13413702	40	1412549
Caelo	Bitterer Fenchel	14376403	60	20150108
Caelo	Bitterer Fenchel	161603	60	20160718*
Caelo	Bitterer Fenchel	17020610	40	1708048

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	1412547
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	40	AR-15-FG-002805-02
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	60	AR-15-FG-008160-01
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	12226101	40	20120809
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Stengel, geschn.	10375602	40	20110113
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Stengel, geschn.	13254305	40	20130806
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.	12244501	40	20120817
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.	14120602	40	20140417
Caelo	Bockshornsamen	11313204	40	20111122
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	12149605	40	20120629
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	15308704	60	AR-17-FG-006625-01
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264B130205	40	1408080
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264A151001	60	AR-16-FG-014493-01
Caelo	Boldoblätter, geschn.	13367904	40	20131122
Galke	Boldoblätter, geschn.	19855	40	20120727
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911A100714	40	20111214
Caelo	Borretschkraut, geschn.	11206712	40	20110822
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184702	40	20120628
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	21238	40	beim Lieferant
Caelo	Brennnesselsamen	12131507	40	1402203
Caelo	Brennnesselsamen	11126211	40	zu erfassen
Caelo	Brennnesselsamen	13387110	40	1410300
Klenk	Brennnesselsamen	7470A111117	40	zu erfassen
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254903	40	20111121
Roth	Brillant Blau R 250 (C.I.42660)	314217301	60	beim Lieferant
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030707	40	20110303
Galke	Brombeerblätter, geschn.	18060	40	20111021
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	40	zu erfassen
Fagron	Bromelain	14F20-B03295501	60	20140701
Sigma-Aldrich	Bromelain	BCBM1589V	40	beim Lieferant
EDQM	Bromhexinhydrochlorid	5.0	40	CRS
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007505	40	1403462
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005309	60	20140203
Caelo	Buccoblätter	12034903	40	20120221
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	40	beim Lieferant
Klenk	Buchweizensamen	7510A111011	60	zu erfassen
Fagron	Bupivacainhydrochlorid	17E22-B08-345817	40	1905513
Fagron	Bupivacainhydrochlorid	17L05-B04-358735	40	20180111
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	1919M-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	12172908	60	0814I-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	2017A-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	0718E-07774
Caelo	Buprenorphinhydrochlorid	16143001	40	1919M-07774
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	182411	35	20181022*
Th. Geyer	Calciumcolaminphosphat	36986	40	beim Lieferant
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	181117	40	20180528*
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1009035-01	40	20101019
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1411003	40	20160331*
Fagron	Calciumorotat-Dihydrat	16F13-B04-324144	40	20161108
Caelo	Calciumoxid	182244	39	20181106*
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	163363	40	20161214*
Caelo	Calciumsulfat-Hemihydrat	153451	30	20151103*
Caelo	Campecheholz	11074105	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Carbachol	11150302	31	1401147
Lycored corp.	Caromix	CMX-LLCV-011401	40	20140131
Caelo	Chinarinde, geschn.	11238512	40	1403463
Caelo	Chinarinde, geschn.	13031007	40	20130207
Caelo	Chinarinde, geschn.	14009304	40	AR-15-FG-007677-01
Caelo	Chinarinde, geschn.	15301903	60	AR-17-FG-007831-01
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	13071104	40	1403095
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	13403501	60	20131218
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	15147704	40	20150618
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	15147704	40	20150618
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	162218	40	20160808*
Caelo	Chinolinolsulfat-Kalium-sulfat	16221809	40	20160808
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	14A09-B03-290724	40	AR-15-FG-012308-01
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	16C11-B02-324203	40	20160412
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	16C11-B02-322510	40	20160412
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	16C11-B02-329881	40	20160412
Fagron	Chlorobutanol-Hemihydrat	14A06-B31-290310	60	1412458
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281112	40	20101118
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237901	40	zu erfassen
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237903	40	20130812
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	40	1401148
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	13G24-N05	40	20130826
Fagron	Cinnarizin	11L22-N13	40	20120104
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	40	1402306
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-294702	60	AR-16-FG-008930-01
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	40	1919M-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	40	1917S-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	16142710	40	1917T-01278
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	40	1919M-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	40	1919I-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323386	40	1917Q-1278
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03-304551	40	1917R-01278
Fagron	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	40	1919I-01278
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	40	0814I-01280
Fagron	Codein Monohydrat	12C05-N05	60	0814I-01280
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349702	40	2017C-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187906	40	1919M-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349702	40	2017C-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16169807	40	2017B-01279
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187906	40	1919M-01279
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	16E17-B05-324109	40	2017A-01279

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	067054	40	2017D-01279
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	40	1403477
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	60	20150115
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	20150115
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	40	20150115
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	40	20150115
Gatt-Koller	Coffeincitrat	1783/05140715	60	AR-15-FG-014994-01
Gatt-Koller	Coffeincitrat	4065/11164916	40	20161130
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1210051-01	40	1403341
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1304016-02	40	20130425
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1502021-01	60	20150309
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1508032	60	20150901*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1602019	40	20160307*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1608002	40	20160824*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1701053	40	20170208*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1707027	40	20171020*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1802014	40	20180223*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1801038	40	20180206*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1806003	40	20180618*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1812010	40	20190114*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1901050	40	20190221*
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1906009	40	20190619*
EDQM	Cortisonacetat	6.0	20	CRS
Euro OTC	Curcuma-Extrakt 95%	L1408013	60	20140815
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	11160403	60	20110628
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136503	40	1405295
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	13360202	40	1411363
Fagron	Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat	16K07-B01-350645	40	1906179
Fagron	Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat	20K20-B05-202444	40	20201214
Fagron	Cyproheptadinhydrochlorid-1,5-Hydrat	20K20-B05-202444	20	20201214
Caelo	Damianablätter, geschn.	11026608	40	20110221
Caelo	D-Campher	162354	40	20160809*
Caelo	D-Campher	190097	40	20190124*
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	60	AR-16-FG-004648-01
Fagron	Desoxycholsäure	14A02-B32-303429	40	beim Lieferant
Sigma-Aldrich	Dexamethasonisonicotinat	Y0000538	40	CRS
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313862	60	1316Q-03582
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16D20-B01-321049	40	2017B-03582

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	40	2017A-03582
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	18115205	40	1919M-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16106209	40	2017C-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295910	40	2017B-03065
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	18115205	40	1919M-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-306298	60	1516I-03065
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07-323388	40	2017A-03065
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	067052	40	2017D-03065
Caelo	Dillfrüchte	12289901	40	1403464
Caelo	Dillfrüchte	12342906	40	20121206
Caelo	Dillfrüchte	14018705	60	zu erfassen
Klenk	Dillfrüchte	2680A170222	60	20170308
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295107	40	zu erfassen
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	40	1402204
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007610	40	20130208
abcr GmbH	Dimercaptobernsteinsäure	1005874	39	beim Lieferant
Safic-Alcan	Dimercaptobernsteinsäure	20180130	40	beim Lieferant
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	10189103	40	20100804
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	11314705	40	zu erfassen
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	11314705	80	20111115
Caelo	Diptamwurzel, geschn.	14110802	60	20140428
Fagron	Drofeninhydrochlorid	13I09-N05	40	20130524
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-323028	40	20150709
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-330979	40	AR-17-FG-015434-02
Fagron	Drofeninhydrochlorid	15G01-B04-330979	40	20150709
Fagron	Drofeninhydrochlorid	18A18-B99-345993	40	20180308
Caelo	Eberwurzel	12163702	40	20120628
Caelo	Eberwurzel	12232802	40	20120822
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265103	40	20111006
Klenk	Echtes Labkraut, geschn.	3921B101012	40	20111216
EDQM	Econazol	1.0	10	CRS
Caelo	Efeublätter, geschn.	11229505	40	20110829
Caelo	Efeublätter, geschn.	13276304	40	20130913
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	12162503	40	20120703
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328206	40	20121114
Caelo	Eichenrinde, gepulvert	11235004	40	20110909
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348617	40	20101221
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	40	1403492
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	40	20131203
Caelo	Eisen(II)-sulfat-Heptahydrat	11340509	40	1401568
Caelo	Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat	12354703	40	1401391
Caelo	Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat	22000819	40	20220323*
Caelo	Eisen(III)-chlorid-Hexahydrat	22000819	10	20220323*
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	170991	40	20170523*
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12187602	40	20120719

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B120611	40	20121123
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007103	50	1403630
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	40	20120117
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	13410503	40	1508394
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244603	40	20120914
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	11117903	40	20110428
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B110224	40	20110304
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B120925	40	20121005
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103402	40	20120425
Fagron	Ergotamintartrat	13H02-N01	100	20120412
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288648	50	20131024
Fagron	Ergotamintartrat	13I24-B10-288650	60	20131024
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	45	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	40	20150302
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308418	45	9384
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	40	20150302
Caelo	Erwachsenenlakritz	13068904	40	20130315
Caelo	Erwachsenenlakritz	14050601	60	beim Lieferant
Caelo	Erwachsenenlakritz	13180904	60	zu erfassen
EDQM	Erythromycinestolat	1.4	40	CRS
EDQM	Erythromycinstearat	1.2	40	CRS
Caelo	Eschenblätter, geschn.	11031303	40	20110224
Klenk	Eschenrinde, geschn.	0871B110127	60	20110128
Fagron	Ethylhydrogenfumarat	14C12-B07-292760	60	1410436
Fagron	Ethylhydrogenfumarat	14C12-B07-292760	60	20140417
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1306014-01	60	20130805
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1510006	60	20151030*
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1601010	60	20160114*
Euro OTC	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	1510006-01	40	AR-18-FG-000547-01
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	13G10-N01	60	1411091
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12185901	40	20120710
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525360	40	2017A-03686
Caelo	Flohsamen	10291206	40	zu erfassen
Caelo	Flohsamen	10291205	80	20101119
Caelo	Flohsamen	13305903	40	zu erfassen
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	AR-16-FG-008733-01
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	AR-16-FG-014225-01
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	20150821
Audor	Fluconazol	APAFLNC0217023F	40	20170421
Audor	Fluconazol	AP061502911F	60	20150821
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	20150821
Audor	Fluconazol	AP061502911F	40	20150821
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153306	40	20120618
Caelo	Galgantwurzelstock	12125001	40	20120516
Caelo	Galgantwurzelstock	11375904	40	20120109
Caelo	Galgantwurzelstock	12330305	40	1403491
Caelo	Galgantwurzelstock	11375909	40	1403324
Caelo	Galgantwurzelstock	12330308	40	20121203
Caelo	Galgantwurzelstock	14159504	60	1511617
Caelo	Gänseblümchen	11068306	40	20110323
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328105	40	20111130
Galke	Gänsefingerkraut, geschn.	22840	40	beim Lieferant
Klenk	Geißrautenkraut, geschn.	3901C110905	40	20111005
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12185605	40	1403465

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319206	40	20121130
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	13262904	40	20130926
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	172990	40	20171129*
Caelo	Gewürznelken	12095805	40	zu erfassen
Caelo	Gewürznelken	16207804	60	1708676
Klenk	Gewürznelken	1260A150916	40	1708050
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151703	40	20120613
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340904	40	1411088
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340907	60	20131028
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	16281501	60	1708047
Caelo	Ginkgotrockenextrakt, raffiniert, quantifiziert	12192505	40	1403672
Caelo	Ginsengwurzel	12080208	40	20120329
Caelo	Ginsengwurzel	11349206	40	20111227
Caelo	Ginsengwurzel	13341008	40	20131029
Caelo	Ginsengwurzel	13237805	40	20130816
abcr GmbH	Glycyrrhizinsäure	1222024	40	beim Lieferant
Euro OTC	Griffonia Extrakt	1810009	40	20181025*
Klenk	Grüner Tee	5100A100611	40	20120126
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	40	1406340
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	40	20111222
Caelo	Guajakholz, geschn.	13343802	40	20131113
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280008	40	20111020
Caelo	Hagebutten	12064202	40	20120328
Caelo	Hagebutten	11232204	40	20110919
Klenk	Hagebuttenkerne	7240A120402	60	20120404
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301407	60	20111110
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	10102915	40	20100517
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269902	40	1405176
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269904	40	20130924
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361301	40	20121213
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361303	40	20121213
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330001	40	20121127
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B130404	40	20130507
Caelo	Heideblüten, gerebelt	10270508	40	20101018
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011209	40	20110218
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140206	40	20120605
Caelo	Hennablätterpulver	12122302	40	beim Lieferant
Caelo	Hennablätterpulver	12267304	40	beim Lieferant
Klenk	Herzgespannkraut, geschn.	4071A121211	40	20130104
Caelo	Hibiscusblüten	12007311	60	20120124
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	60	20110303
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362701	40	20121219
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328208	40	20111205
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A090219	40	20120426
Caelo	Holunderbeeren	12267807	40	1403466
Caelo	Holunderbeeren	13367704	40	1410179
Klenk	Holunderbeeren	3010A120202	40	zu erfassen
Klenk	Holunderblätter, geschn.	2321B130221	60	20130226
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221902	40	20120821
Fagron	Homatropinhydrobromid	18L11-B03-356938	40	1905511
Fagron	Homatropinhydrobromid	21J07-B04-213599	40	20220128
Fagron	Homatropinhydrobromid	21J07-B04-213599	20	20220128
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	40	20120213
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	40	20120817
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	60	AR-15-FG-000944-01
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	60	20140509
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	60	20130920
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16F20-B05-323903	40	20160805

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	40	20151028
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	40	20161206
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	40	20161206
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	14D23-B01-296716	48	20140509
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	13I26-N01	45	20130920
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16F20-B05-323903	20	20160805
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	25	20151028
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15J12-B03-322394	22	20151028
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	37	20161206
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16J21-B01-333229	36	20161206
EDQM	Hydrocortisonhydrogensuccinat	3.0	40	CRS
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	18316002	40	1919M-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16123804	40	1917R-01334
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	18316002	40	1919M-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	17F01-B01-337510	40	1919I-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	15L08-B08-316877	40	1917Q-01334
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	17F01-B01-337510	40	1919I-01334
Caelo	Hydroxychloroquinsulfat	20001292	40	20200427*
Caelo	Hydroxyethylcellulose (15.000 mPa · s)	190174	40	20190411*
Fagron	Indigocarmin	13K12-N01	40	1601099
Caelo	Indische Flohsamen	11185807	40	20110727
Caelo	Indische Flohsamenschalen	12148103	40	20120628
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1308020-01	60	8958
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1602008	60	20160215*
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenextrakt 80%	1611023-01	60	9889
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	14120701	40	20140516
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13321904	40	20131016
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B140724	60	AR-15-FG-014915-01
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B150325	60	1606616
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, feingepulvert	6954B170127	60	1708675
Spinnrad	Inulin	1112300433	40	beim Lieferant
EDQM	Isoconazol	1.1	40	CRS
EDQM	Isoconazolnitrat	1.1	40	CRS
Caelo	Isomalt	170812	40	20170421*
Caelo	Jasminblüten	12143201	40	20120606
Caelo	Jod	181635	40	20180704*
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	14212502	60	20140829
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	14212509	60	20140829
Caelo	Johannisbrotkerne, gepulvert	10376516	40	20110106
Caelo	Johannisbrotkerne, gepulvert	13379403	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kaliumbromid	11208211	40	20110803
Caelo	Kaliumcarbonat	180995	40	20180412*
Caelo	Kaliumdihydrogenphosphat	172493	40	20170911*
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1805027-01	40	20180606
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	2107027	50	20210810*
Caelo	Kaliumhydroxid	180083	40	20180118*
Caelo	Kaliumiodid	11090222	40	20110415
Caelo	Kaliummetabisulfit	12325906	40	20121106
Caelo	Kaliummonohydrogenphosphat	12366501	40	10401307
Caelo	Kaliummonohydrogenphosphat	21001529	50	20210712*
Caelo	Kaliumnitrat	12236703	40	20120807
Euro OTC	Kaliumorotat	1203038V-02	40	beim Lieferant
Flora Apothek...	Kaliumorotat	ORK00119	40	beim Lieferant
Euro OTC	Kaliumpermanganat	1708016-02	40	20170824
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12239001	40	20120905
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12295902	40	20121025
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschält, geschn.	12076404	40	20120328
Caelo	Kamillenblüten	12294804	40	20121113
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	40	1404400
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	40	20110520
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	14087106	60	zu erfassen
Caelo	Kardamomfrüchte	11309107	40	20111111
Caelo	Kardamomfrüchte	13260504	40	20130906
Klenk	Kardamomfrüchte, gepulvert (Gewürz)	2765A130524	60	AR-15-FG-015285-01
Klenk	Kerbelkraut, gerebelt	3721A100329	40	20111128
Inresa	Ketoprofen	F1300183	60	AR-15-FG-009572-01
Inresa	Ketoprofen	F1300182	60	20150617
Euro OTC	Ketotifenhydrogenfumarat	2109027	50	20211026*
Euro OTC	Ketotifenhydrogenfumarat	2109027	10	20211026*
Caelo	Kiefernsprossen, geschn.	11164708	60	20110610
Caelo	Kiefernsprossen, geschn.	13256105	40	20130828
Caelo	Klatschmohnblüten, geschn.	12008104	40	20120131
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100801	40	20110523
Caelo	Kolloidales Silber	173615	40	20180312*
Caelo	Kolophonium	15186804	60	AR-16-FG-005931-01
Caelo	Kolophonium	161332	40	20160510*
Caelo	Kolophonium	173014	40	20180102*
Caelo	Kolophonium	192081	40	20190731*
Caelo	Königskerzenblüten	11366403	40	20120105
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11233402	60	20110914
Caelo	Koriander	12080904	40	zu erfassen
Caelo	Koriander	13299403	40	1412548
Caelo	Koriander	16010212	60	AR-17-FG-015965-01
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	10291105	40	zu erfassen
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	13241902	60	AR-15-FG-005838-01
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133906	40	20120516
Caelo	Kreuzkümmel	11378308	30	20120124
Caelo	Kubeben	11081903	40	20110404
Caelo	Kümmel	13397104	40	AR-15-FG-001526-01
Caelo	Kümmel	13397104	60	AR-15-FG-001527-01
Caelo	Kümmel	13306006	60	AR-16-FG-000540-03
Caelo	Kümmel	15097115	60	AR-17-FG-006649-01

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Kümmel, zerstossen	13367101	40	20130503
Caelo	Kümmel, zerstossen	14358801	60	AR-15-FG-014914-01
Caelo	Kümmel, zerstossen	16073201	60	AR-17-FG-006648-01
Caelo	Künstliches Emser Salz	181633	40	20180621*
Euro OTC	Kupfer(II)-gluconat	2202011	40	20220301*
Euro OTC	Kupfer(II)-gluconat	2202011	40	20220301*
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	162409	40	20160825*
Euro OTC	Kupferorotat-Dihydrat	1901040-01	50	20190319
Euro OTC	Kupferorotat-Dihydrat	2203016	40	20220520*
Euro OTC	Kupferorotat-Dihydrat	2203016	20	20220520*
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249002	40	1404542
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249006	40	20120917
Klenk	Labkraut, kletterndes, geschn.	4731B110809	40	20110930
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	40	20120831
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	40	20110125
Caelo	Lärchenschwamm	13130602	48	1405003
Caelo	Lärchenschwamm	14190702	60	20140730
Caelo	Lärchenschwamm	14190706	60	20140730
Klenk	Lärchenschwamm	1061A120312	40	zu erfassen
Caelo	Lavendelblüten	12088003	60	20120411
Caelo	Lavendelblüten	13336005	40	beim Lieferant
Euro OTC	L-Carnitintartrat	1708023	40	20170907*
Euro OTC	L-Carnitintartrat	2007043	40	20200810*
Euro OTC	L-Carnitintartrat	2105018	50	20210625*
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000160672	40	beim Lieferant
Pharmorgana	L-Carnitintartrat	1000170113	40	beim Lieferant
Caelo	Leinsamen	12092102	60	20120402
Caelo	Leinsamen	13296703	40	20131008
Flora Apothek...	Levamisolhydrochlorid	LV19305	40	beim Lieferant
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	11181609	40	20110629
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086305	55	20110420
Caelo	Lorbeerblätter	12299103	40	20121108
Klenk	Lorbeerblätter, feingepulvert	2124A110329	40	1411032
Klenk	Lorbeerblätter, feingepulvert	2124A110329	60	20140310
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, geschn.	11217109	40	20110824
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363102	40	1403708
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329701	40	20131017
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329708	40	1411089
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621B151029	60	AR-17-FG-007535-01
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14C11-B01-296014	60	20140324
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01-309247	60	20141027
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01-309247	60	AR-16-FG-011486-01
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275701	40	20121023
Klenk	Mädesüßkraut, geschn.	4541A120313	60	20120327
Fagron	Mafenidacetat	15J20-B05-342526	40	20151221
Fagron	Mafenidacetat	20K06-B04-211072	40	20201229
Fagron	Mafenidacetat	20K06-B04-211072	10	20201229
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	60	AR-16-FG-008660-03
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	15I24-B89-313231	60	20151016
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	17C21-B05-333111	40	20170412
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	18D23-B01-350069	40	20180625

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Euro OTC	Magnesiumcarbonat, leichtes, basisches	1711011-01	40	20171116
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1802023-01	40	20180223
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	2107014	50	20210812*
Caelo	Magnesiumhydrogenphosphat-Trihydrat	12181911	40	20120716
Caelo	Magnesiumhydroxid	16253301	30	20160921
Caelo	Magnesiumoxid, leichtes	180818	40	20180322*
Caelo	Magnesiumperoxid 22-28%	190555	40	20190306*
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13340814	60	20131024
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	22000334	40	20220301*
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	21002002	40	20210923*
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	22000334	10	20220301*
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	21002002	10	20210923*
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	2107026	50	20210830*
Euro OTC	Magnesiumtrisilicat	1608024-01	40	20160908
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	274920	40	66662
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	40	20101217
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13381501	40	20140103
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	40	20111214
Inresa	Maltodextrin	R1503902	60	AR-15-FG-008821-01
Inresa	Maltodextrin	R1600014	60	20160202
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12153403	40	20120614
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187405	40	20120719
Caelo	Mangansulfat-Monohydrat	171648	40	20170714*
Euro OTC	Mangansulfat-Monohydrat	2202003	40	20220317*
Euro OTC	Mangansulfat-Monohydrat	2202003	10	20220317*
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	40	1403534
Caelo	Manna, gepulvert	14001401	40	20140115
Caelo	Manna, geschn.	11308907	60	zu erfassen
Caelo	Manna, geschn.	13127007	40	zu erfassen
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126703	40	20110608
Caelo	Mariendistelfrüchte	13342002	40	beim Lieferant
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365601	40	20110111
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091707	40	20110428
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118004	40	20130506
Galke	Mateblätter, geschn.	21684	40	beim Lieferant
Klenk	Mäusedornwurzelstock, geschn.	7081B110301	60	20130131
Caelo	Medizinische Kohle	181885	40	20180813*
EDQM	Medroxyprogesteronacetat	3.0	40	CRS
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	12101804	60	20120405
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	13341204	40	20131030
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032318	40	20120302
Galke	Melissenblätter, geschn.	22218	40	beim Lieferant
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A090630	130	20120328
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121029	55	20121113
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135309	40	1917R-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413	40	1919Q-02949
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135309	40	1917R-02949

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413	40	1919Q-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355990	40	1919I-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323183	40	1917Q-02949
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355990	40	1919I-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	067055	40	1917S-02949
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	067055	40	1917S-02949
EDQM	Methylprednisolonhydrogensuccinat	3.0	40	CRS
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12276308	40	1509299
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	60	20130625
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	60	AR-15-FG-004742-01
USP	Metoprololsuccinat	R11100	40	CRS
EDQM	Metronidazolbenzoat	1.3	40	CRS
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	54610	40	beim Lieferant
Th. Geyer	Mg-Ca-K-colaminphosphat	54610	40	beim Lieferant
Dr. K. Hollbo…	Miconazol	029C064	40	20190415
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	40	1917Q-07393
Fagron	Midazolam	17J16-B01-342518	40	1919I-07393
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	30	1917Q-07393
Fagron	Midazolam	17J16-B01-342518	40	1919I-07393
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224611	40	1917S-03538
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224611	30	1917S-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15J07-B01-320717	40	1917Q-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05-354856	40	1919J-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15J07-B01-320717	30	1917Q-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	30	1917R-03538
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05-354856	40	1919J-03538
MEDICHEM S.A.	Mirtazapin	A-180132	50	20180312
MEDICHEM S.A.	Mirtazapin	A-210100	50	20210211
MEDICHEM S.A.	Mirtazapin	A-180132	50	20180312
MEDICHEM S.A.	Mirtazapin	A-210100	50	20210211
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	40	1501649
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	40	AR-15-FG-006453-01
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318705	60	zu erfassen
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188607	40	1919Q-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	40	1917S-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439411	40	1917R-01879
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188607	40	1919Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	17F22-B01-338170	40	1919I-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	16D21-B02-322088	40	1917Q-01879
Fagron	Morphinhydrochlorid	17F22-B01-338170	40	1919I-01879
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	17331510	40	2319I-07776
Caelo	Morphinsulfat	12153212	60	0914F-07776
Caelo	Morphinsulfat	11333103	29	0914E-07776
Caelo	Morphinsulfat	15255703	60	1416Q-07776
Caelo	Morphinsulfat	15295802	40	1917R-07776
Caelo	Morphinsulfat	17331510	40	2319I-07776
Fagron	Morphinsulfat	14F02-B06-315405	40	1917Q-07776
Caelo	Muskatnüsse	12067304	40	20120320
Caelo	Muskatnüsse	13266002	40	20130906
Klenk	Muskatnüsse	7320A121002	40	20121012
Caelo	Myrrhe	12269901	40	1403470
Klenk	Myrrhe	3355B120628	40	AR-15-FG-000945-01
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99-297091	60	20140813
Caelo	Natriumbromid	171191	40	20170510*
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	173613	40	20180115*

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Natriumcarbonat-Monohydrat	16310205	40	20161221
Pharmorgana	Natriumdichloracetat	1000150016	40	beim Lieferant
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	12198506	40	20120705
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	21001537	50	20210610*
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	1202015-01	40	20120221
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	2106004	50	20210624*
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	2109011	50	20211007*
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	2204005	40	20220517*
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat	2204005	20	20220517*
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1807021-01	40	20180725
Caelo	Natriumiodid	161701	40	20160706*
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	22000404	40	20220211*
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat	22000404	20	20220211*
Caelo	Natriumnitrat	11045910	40	20110225
Caelo	Natriumnitrit	171360	30	20170522*
Euro OTC	Natriumsulfat, wasserfreies	1801046-01	40	20180202
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	1708012-02	40	20171005
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	2111018	40	20211126*
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	2111018	20	20211126*
Caelo	Natriumthiosulfat Pentahydrat	181648	40	20180712*
Fagron	Nifedipin	21B18-F02-378364	20	20210609
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	1401461
Fagron	Nitrofurantoin	11K-21-N23	40	20111128
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	40	20120417
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	40	20130304
Fagron	Nitrofurantoin	11I07-N11	40	20110829
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	AR-16-FG-003763-01
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	60	20151028
Kräuter Schulte	Ochsenkniewurzel, geschn.	45053	40	beim Lieferant
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325505	45	20101221
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374004	40	20120125
Caelo	Ölbaumblätter	11270106	40	20111013
Caelo	Ölbaumblätter	12316808	60	AR-15-FG-001051-01
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	12225702	40	20120809
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258805	40	20130826
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B110718	40	20120605
Fagron	Oxitriptan	21G12-B06-213943	40	20211103
Fagron	Oxitriptan	21G12-B06-213943	10	20211103
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	17270202	40	1919Q-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	15220205	40	2017A-07734
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	17270202	40	1919Q-07734
EDQM	Oxytetracyclin	8.0	40	CRS
Caelo	Pappelknospen	12027505	40	20120131
Klenk	Pappelknospen, zerstossen	3266B130826	40	1410178
Klenk	Pappelknospen, zerstossen	3266B150624	60	20150701
Klenk	Passionsblumenkraut, geschn.	4231A120329	40	20120419
Caelo	Pektin	21003677	40	20220107*

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Pektin	21003677	10	20220107*
Klenk	Petersilienkraut, gerebelt	4262A091116	60	20110719
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	12080301	40	20120329
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11294401	40	20111104
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12321503	130	20121026
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13288303	40	20131002
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	20244	40	20120518
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	19537	40	beim Lieferant
Klenk	Pfingstrosenwurzel, geschn.	6421B120327	60	20120403
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	40	2017B-01040
Th. Geyer	Phenobarbital	067056	40	2017A-01040
Caelo	Piment, gepulvert (Gewürz)	12042703	40	beim Lieferant
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyllum peltatum)	12287810	40	1405242
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266605	40	20120907
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266703	40	20120907
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, geschn.	12067405	40	20120327
Fagron	Prednisolon 1:10 Verreibung (Reisstärke)	16F09-B04-341023	40	20161012
Sigma-Aldrich	Prednisolonpivalat	P2805000	40	CRS
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	11334302	40	20111129
Euro OTC	Prilocain	1909017-01	50	20191108
Caelo	Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1	11124120	40	1403460
Caelo	Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1	13396103	40	20131212
Caelo	Propolis-Trockenextrakt (96%) 2:1	13396103	40	20131212
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	12186702	40	20120629
ZCL Chemicals...	Quetiapinfumarat	QTP4206421	50	20210727
ZCL Chemicals...	Quetiapinfumarat	QTP4214921	50	20211102
ZCL Chemicals...	Quetiapinfumarat	QTP4206421	50	20210727
ZCL Chemicals...	Quetiapinfumarat	QTP4214921	50	20211102
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043818	60	1403280
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	16009901	60	9886
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211906	40	20120827
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235213	40	20130822
Caelo	Rifampicin	152446	40	20150831*
Caelo	Rifaximin	161053	60	20160607*
Caelo	Ringelblumenblüten	11221404	40	20110930
Caelo	Rosenblüten	11299204	40	beim Lieferant
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304912	40	20111107
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	14159601	60	20140617
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A131118	60	AR-15-FG-008499-01
Caelo	Rosskastanienblätter, geschn.	11063503	40	20110315
Caelo	Roter Ton, gepulvert	12093503	40	beim Lieferant
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	11293101	40	20111028
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06-295483	60	20131204
Klenk	Safran (Gewürz)	0384A121022	40	20121114
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347503	40	20120102
Caelo	Sarsaparille, geschn.	10230402	60	20100909
Caelo	Sauerdornbeeren	11058309	40	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	60	zu erfassen
Caelo	Sauerdornbeeren	14057312	60	1508391

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	12042302	40	1503570
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375515	40	20110114
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12267703	40	20120921
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	40	20120718
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206806	100	20110809
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11268002	40	20111007
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	12064506	40	20120319
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731K120904	40	20120920
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter, geschn.	12168804	40	20120711
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189303	40	1403472
Caelo	Schwarze Senfsamen	15120405	60	AR-17-FG-007964-01
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358304	40	zu erfassen
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16051807	60	9887
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A120712	40	AR-15-FG-006711-01
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192311	40	1403490
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221114	40	20130805
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	40	1403495
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	181942	40	20181010*
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1709011-02	40	20170915
Euro OTC	Selendisulfid	1411011-02	40	20141211
Klenk	Selleriefrüchte	7140A130625	40	1405177
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270002	40	20101006
Caelo	Senfsamen, weiß	13064301	40	zu erfassen
Caelo	Senfsamen, weiß	13380501	40	20140103
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	11193307	120	zu erfassen
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	12369908	40	1408079
Klenk	Sennesblätter, gepulvert	2334B130606	60	AR-15-FG-015212-01
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273106	40	20120927
EDQM	Sertaconazolnitrat	2.0	26	CRS
Caelo	Silbernitrat	181276	40	20180716*
Caelo	Siliciumdioxid	181124	40	20180424*
Caelo	Sotalolhydrochlorid	20000112	40	20200210*
Inresa	Sotalolhydrochlorid	369-MC	40	20150527
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	10299010	40	zu erfassen
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362902	40	20121220
Caelo	Sternanis	11314104	10	20111121
Caelo	Sternanis, geschn.	12226301	60	zu erfassen
Caelo	Sternanis, geschn.	13041401	40	1403709
Caelo	Sternanis, geschn.	15329302	60	AR-16-FG-004770-01
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291007	60	20101103
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	10244508	60	20100917
Caelo	Sulfamerazin	10218403	30	20100914
Fagron	Sulpirid	18H09-B08-355949	50	20180907
FSA Chemicals	Sulpirid	19G29-APR90102	50	20190626
Klenk	Süßer Fenchel	2870A110412	40	zu erfassen
Klenk	Süßer Fenchel	2870A130304	40	1405154
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227101	40	20120813
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227106	40	20120813
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, geschn.	12267103	40	20120917
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381814	30	20110113
Otto Fischar	Talkum	90841/1	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Taubnesselblüten	11371604	40	20120103
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097602	40	20110428
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031806	40	20120222
Caelo	Teufelskrallenwurzel	13298202	40	20130926
Euro OTC	Teufelskrallenwurzeltrockenextrakt	2101020	40	20210203*
Euro OTC	Teufelskrallenwurzeltrockenextrakt	1210003-02	40	1707472
Euro OTC	Teufelskrallenwurzeltrockenextrakt	1210003-02	40	20151102
Euro OTC	Teufelskrallenwurzeltrockenextrakt	1210003-02	40	20151102
Fagron	Theophyllin-Ethylendiamin	19C04-B04-363517	40	20190823
Fagron	Theophyllin-Ethylendiamin	20J13-F05-375387	40	20201207
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	40	1405122
Caelo	Theriak, gepulvert	13407301	40	1410336
Klenk	Theriak, gepulvert	13816	60	1705088
Fagron	Thiaminnitrat	15A30-B06-309069	60	AR-16-FG-005855-01
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	60	20111213
Galke	Thymian, gerebelt	21932	40	beim Lieferant
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267605	40	20120921
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11154404	40	20110607
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	13395106	40	20140106
Euro OTC	Titandioxid	1708015-01	40	20170822
USP	Tobramycin	M0M058	40	CRS
Caelo	Tonkabohnen	12145101	40	20120604
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040708	40	1403487
Caelo	Tormentillwurzelstock	12013103	40	1403048
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040715	40	1403710
Caelo	Tormentillwurzelstock	13220502	40	1403049
Caelo	Tormentillwurzelstock	14360103	60	1606520
Klenk	Tormentillwurzelstock	6914B120112	40	20120118
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	60	1507149
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	60	20150410
Caelo	Tragant, gepulvert	15379906	60	20151124
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	60	AR-17-FG-007533-01
Caelo	Tribromphenolbismut	18144202	40	20180706
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	40	1402298
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347205	60	20101223
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10292002	40	zu erfassen
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038703	40	1403481
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13232103	40	20130821
Caelo	Veilchenwurzel	12206802	40	20120813
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	14079304	40	20140402
Klenk	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A120912	40	20120924
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502	40	1403482
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254411	40	1412550
Caelo	Wacholderbeeren	12028609	40	20120207
Caelo	Wacholderbeeren	13267210	40	20130828
Klenk	Wacholderbeeren, gepulvert	2894B130320	40	1411362
Klenk	Wacholderbeeren, gepulvert	2894B150922	60	1704439
Caelo	Wacholderbeeren, zerstossen	12278903	40	1405296
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	10375812	30	20110114
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103007	40	1403091
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325603	40	20111124
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034303	60	20120228
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354302	100	20121211

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren	Zertifikat
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185204	40	20120730
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.	10326106	40	20101216
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.	13355904	60	20140113
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblütiges, geschn.	4721A140203	60	20140219
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalblättriges, geschn.	11347311	40	20111216
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	40	1402495
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	40	20130503
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	10273515	40	20101028
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	10273513	40	20101028
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	13276706	40	20130927
Galke	Weißdornblätter mit Blüten, geschn.	21126	40	20121109
Caelo	Weißdornblüten	10157201	40	20100701
Caelo	Weißdornblüten	13010403	40	20130130
Caelo	Weißdornfrüchte	11183010	40	20110701
Caelo	Weißdornfrüchte	11278205	30	20111025
Caelo	Weißer Pfeffer	12294902	40	1403488
Caelo	Weißer Pfeffer	12294905	40	20121130
Caelo	Weißer Pfeffer	14010703	40	20140122
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355801	40	20121211
Caelo	Wundkleeblüten, grob gerebelt	10249206	40	20100928
Dr. Behr	Yamswurzel-Trockenextrakt	WE14020005-05	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	40	zu erfassen
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304414	40	20130912
Caelo	Zimtrinde, geschn.	14175010	60	1505349
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16114401	60	1704441
Caelo	Zimtrinde, Stangen	13241807	40	20130905
Euro OTC	Zinkorotat-Dihydrat	1203014-01	40	1407431
Euro OTC	Zinkorotat-Dihydrat	13050005-02	40	20130628
Fagron	Zinkorotat-Dihydrat	13J08-N05	40	20130212
Caelo	Zinkoxid	14038101	40	20140205
Caelo	Zinkoxid-Talkum-Mischung 1:1	181487	40	20180702*
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	2107023	50	20210810*
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217402	40	20120823
Caelo	Zitronenverbenenblätter, geschn.	12137505	40	20120605
Caelo	Zitronenverbenenblätter, geschn.	12137503	40	20120605
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12344601	40	1403489
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165501	40	zu erfassen
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	14249001	60	20141008
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	12125301	40	20120522

*Die Spektren wurden an einem Teil von genau der Probe aufgenommen, die der Lieferant für seine Analysen (Identität, Reinheit, Gehalt) gezogen hat. Die Herstellerzertifikate belegen in diesem Fall also die Identität und Qualität der Probe von denen die Spektren stammen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 8091 Chargen. Daran wurden 19 279 Spektren aufgenommen. Die Validierspektren von unabhängigen Proben aus dem Feld, die von Substanzen stammen, die mit dem Modell identifiziert werden können, sind bei den einzelnen Substanzen jeweils im Abschnitt *Typ C* aufgelistet und tauchen in dieser Liste nicht noch einmal auf.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	14A22-B05	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	2021503	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	10022015E	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	14a22-B05	1
Fagron	(R,S)-Epinephrinhydrochlorid	16H23-B98-325052	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	140804	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	100804	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	10F01-N15	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11L08-N07	2
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11/09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11L19-N14	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	13/21-N23	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	13D24-N11	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	13G10-N06	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	12A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	11I09-N09	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	13A04-N05	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	12D26-N04	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	12H21-N08	1
Fagron	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	13032014C	1
Dermapharm	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	120905	1
siehe WE-Prüfprotokoll	8-Chinolinolsulfat Monohydrat	96/09	1
Caelo	Ölbaumblätter	12159805	1
Caelo	Ölbaumblätter	15254406	1
Caelo	Ölbaumblätter	18100501	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B131025	1
Klenk	Ölbaumblätter	2211B130425	3
Klenk	Ölbaumblätter	2211B120417	2
Klenk	Ölbaumblätter	2211B150818	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12049608	2
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12041403	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	13106901	1
Caelo	Afrikanisches Rotholz, geschn.	12049607	2
Klenk	Afrikanisches Rotholz, geschn.	5961B111219	1
-	Alantwurzel, geschn.	712M-02181	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113304	3
Caelo	Alantwurzel, geschn.	1211334	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	6341B	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374702	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152402	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152401	1
Caelo	Alantwurzel, geschn.	12113303	1
Galke	Alantwurzel, geschn.	21569	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Alantwurzel, geschn.	11196906	1
Gehe	Alantwurzel, geschn.	12113302	2
Caelo	Alantwurzel, geschn.	11374703	1
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B100426	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B120611	2
Klenk	Alantwurzel, geschn.	B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6341B130423	3
Klenk	Alantwurzel, geschn.	6311141B130423	1
Noweda	Alantwurzel, geschn.	6341B111118	3
Caelo	Alantwurzel, geschn.	13152403	2
Richter	Alantwurzel, geschn.	P158683	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	12147202	3
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	12147205	2
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	12147203	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	1214204	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	12147203-3470312131	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	11063608	1
Caelo	Alpenfrauenmantelkraut, geschn.	12147206	3
Anzag	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	1204026-02	16
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12127-N01	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	11229917	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	11229905	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	11229907	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	3091205	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114906	6
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114904	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	23111203	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	11229906	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	10251307	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12021303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	8031301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114918	18
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114920	11
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	19041302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	10251314	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	15051302	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114919	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	18061308	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	9071303	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12323711	17
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	5081301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12323710	8
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	28121301	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12323717	5
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	15080701	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	13L13-B03-287298	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	15080715	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	11229914	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114908	8
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114922	14
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	13G03-N02	21
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	18261314	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12127-N01	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	3113E-01095	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12114912	4
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	13/13-B03-287298	1
Caesar & Loretz GmbH,…	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12047508	4
Caesar & Loretz GmbH,…	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12323702	14

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1106017-01	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	2512I01095	1
EuRho	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	d024a	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	120402601	3
EuRho Pharm	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1109025-02	3
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1213M-01095	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1210014-01	25
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1307011-02	2
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1204026-01	20
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1103007-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1109025-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1507002-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1307011-01	10
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1307011	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1210012-01	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	2111Q-01095	1
EUro/AHD	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	121001401	3
Euroo/Phoenix	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	120014-02	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	co31a	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1210014-02	30
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	121001402	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	11G05-No2	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1207211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	11123-N06	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1910211095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	C181A	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12/27-N01	7
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	C012A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	11|23-N06	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	11/23-N06	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	11G05-N02	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	105282-0001	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	11/23-N06B206A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	8547287	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	2013U-01095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12i27-N01	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	13D22N09	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	13D22-N09	25
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	C145A	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	2913U1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12082013D	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	20122013E	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	13I26-N13	2
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	13126-N13	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	13J31-B06-287615	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12C07-N01	7
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	17F26-B01-340253	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12I27-N01	11
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	5213A1095	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12G05-N10	23
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12/27/N01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12L11-N03	3
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12/27-n01	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12/11-No3	1
Faron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	13I13-B03-287298	1
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12114902	3
Gehe	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	130701102	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	12114910	6
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	120402602	1
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k...	1406021-01	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	1210014-02-336331909	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	13d22no9	1
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12047503	2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12047514	3
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…		2
Caelo	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	51/AD1	1
Fagron	Aluminiumchlorid-Hexahydrat, k…	12047512	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	14263804	1
Alliance Health	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Alliance Healthcare	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	1
Anzag	Aluminiumkaliumsulfat	1218441	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	1218411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022444	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022404	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	510211092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11017211	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	504311092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	90033229	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144605	4
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184408	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144607	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12239102	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025401	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	2713Q1092	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13025404	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	15172501	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144602	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184406	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11254805	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	11218611	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	3
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	13098702	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12184407	5
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022409	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022401	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12022406	1
Caesar/Noweda	Aluminiumkaliumsulfat	12184411	2
Euro OTC	Aluminiumkaliumsulfat	1004046-02	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-Al	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12/24-M02	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	103638	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	A1-063-AL	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D08-N01	1
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12|24-M03	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	13D29-N04	1
Sanacorp	Aluminiumkaliumsulfat	12184402	2
Caelo	Aluminiumkaliumsulfat	12144603	1
Fagron	Aluminiumkaliumsulfat	12I24-M03	1
Bombastus	Amfetaminsulfat	C18H28N2O4S	1
Caelo	Amfetaminsulfat	12I24-N03	1
Caelo	Amfetaminsulfat	13344609	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15193204	3
Caelo	Amfetaminsulfat	16153903	4
Caelo	Amfetaminsulfat	16153909	1
Caelo	Amfetaminsulfat	1807171	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Amfetaminsulfat	70325	109
Caelo	Amfetaminsulfat	17K03-B01	1
Caelo	Amfetaminsulfat	18186903	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16143001	1
Caelo	Amfetaminsulfat	20004272011	1
Caelo	Amfetaminsulfat	16153902	1
Caelo	Amfetaminsulfat	lot067002	1
Caelo	Amfetaminsulfat	15L01-B05	3
Caelo	Amfetaminsulfat	16153905	4
Caelo	Amfetaminsulfat	12B06-N013	1
Caesar & Loretz GmbH	Amfetaminsulfat	16153901	1
Caesar & Loretz GmbH	Amfetaminsulfat	20004272001	4
Fagron	Amfetaminsulfat	12E11-N06	2
Fagron	Amfetaminsulfat	13B11-N04	2
Fagron	Amfetaminsulfat	13D09-N03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	88689	2
Fagron	Amfetaminsulfat	96200	2
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315291	6
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03	11
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29B03318744	1
Fagron	Amfetaminsulfat	15l01-b05-315292	1
Fagron	Amfetaminsulfat	324577	2
Fagron	Amfetaminsulfat	315291	1
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315292	2
Fagron	Amfetaminsulfat	16a29-B03-319156	1
Fagron	Amfetaminsulfat	17K03-B01-344122	3
Fagron	Amfetaminsulfat	19H05-B01-363346	3
Fagron	Amfetaminsulfat	B01_3655801	1
Fagron	Amfetaminsulfat	78012	1
Fagron	Amfetaminsulfat	1117I-03361	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16K08-B04-336362	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318743	6
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29_B03_318744	1
Fagron	Amfetaminsulfat	19H05-B01-365582	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11/01-N01	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-328317	6
Fagron	Amfetaminsulfat	2213Q-03361	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-328318	1
Fagron	Amfetaminsulfat	11D04-N13	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16A29-B03-324578	4
Fagron	Amfetaminsulfat	19H05-B01-365581	2
Fagron	Amfetaminsulfat	16a29-b03-318744	2
Fagron	Amfetaminsulfat	12/24N-03	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13G08-N11	3
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09	2
Fagron	Amfetaminsulfat	12B06-N13	2
Fagron	Amfetaminsulfat	15L01-B05-315290	1
Fagron	Amfetaminsulfat	16K08B04336362	1
Fagron	Amfetaminsulfat	19H05-B01-363347	1
Fagron	Amfetaminsulfat	13J18-B40-290538	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-304502	2
Fagron	Amfetaminsulfat	16K08-B04-336361	2
Fagron	Amfetaminsulfat	16K08-B04	1
Fagron	Amfetaminsulfat	19H05-B01-363345	3
Fagron	Amfetaminsulfat	19H05-B01	1
Gatt Koller/Herba	Amfetaminsulfat	942/03130814	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67043P-180924-1	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	70325P-190404-1	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	57043	1
Noweda	Amfetaminsulfat	16A29-B03-318744	3
Noweda 7.8.19	Amfetaminsulfat	70325P-190808-1	1
Fagron	Amfetaminsulfat	14E19-B09-294572	1
Phoenix	Amfetaminsulfat	16A29-B03-328317	1
Phönix	Amfetaminsulfat	13B11N04	1
Phönix	Amfetaminsulfat	16a29-b03-328317	1
Sanacorp	Amfetaminsulfat	12/24-N03	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	PH10051	3
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	LOT067043	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	20170808-03361	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	6703	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	LOT070325	2
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	21082013B	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67043	95
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	70525	1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat		1
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	67002	51
Th. Geyer	Amfetaminsulfat	618E-03361	1
Caelo	Ammoniumchlorid	10176319	2
Caelo	Ammoniumchlorid	12240302	4
Caelo	Ammoniumchlorid	12356101	3
Caelo	Ammoniumchlorid	10176309	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1212017-01	2
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1303029-01	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	1203029-01	1
Euro OTC	Ammoniumchlorid	512A-01104	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	3091204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	24101202	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	11145612	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	9139402	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	12022308	2
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	13104601	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	25111308	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	23011404	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	13104611	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	72715338	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	12322204	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	12322201	1
Caelo	Ammoniumhydrogencarbonat	3712Q-01103	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	1153803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231604	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	313091	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	13289109	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253802	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231603	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231601	4
Caelo	Andornkraut, geschn.	11253803	1
Caelo	Andornkraut, geschn.	12231605	4
Klenk	Andornkraut, geschn.	4141A130110	1
Klenk	Andornkraut, geschn.	13289102	1
Noweda	Andornkraut, geschn.	4141A080513	1
-	Angelikawurzel	130924	1
Bombastus	Angelikawurzel	275879	1
Aurica/Phönix	Angelikawurzel	520800638	1
Bombastus	Angelikawurzel	272895	1
Bombastus	Angelikawurzel	274128	2
Bombastus	Angelikawurzel	269775	2
Bombastus	Angelikawurzel	272954	1
Bombastus	Angelikawurzel	270117	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Angelikawurzel	281280	7
Bombastus	Angelikawurzel	301768	1
Bombastus	Angelikawurzel	290309	1
Bombastus	Angelikawurzel	307041	4
Bombastus	Angelikawurzel	291848	1
Bombastus	Angelikawurzel	295085	2
Bombastus	Angelikawurzel	305460	1
Bombastus	Angelikawurzel	275878	1
Caelo	Angelikawurzel	11093304	1
Caelo	Angelikawurzel	12168703	2
Caelo	Angelikawurzel	12080403	1
Caelo	Angelikawurzel	30011302	1
Caelo	Angelikawurzel	269740	1
Caelo	Angelikawurzel	6081B130109	7
Caelo	Angelikawurzel	10071306	1
Caelo	Angelikawurzel	Int.Ch:318090	1
Caelo	Angelikawurzel	12350705	1
Caelo	Angelikawurzel	5091303	1
Caelo	Angelikawurzel	15101304	1
Caelo	Angelikawurzel	21011402	1
Caelo	Angelikawurzel	12080412	1
Caelo	Angelikawurzel	28101402	1
Caelo	Angelikawurzel	13041711	1
Caelo	Angelikawurzel	17053302	1
Caelo	Angelikawurzel	12168701	3
Caelo	Angelikawurzel	12350703	9
Caelo	Angelikawurzel	12350704	2
Caelo	Angelikawurzel	15162604	2
Caelo	Angelikawurzel	12168705	2
Caelo	Angelikawurzel	14179506	2
Caelo	Angelikawurzel	16128006	1
Caelo	Angelikawurzel	285732	2
Caelo	Angelikawurzel	16128002	3
Caelo	Angelikawurzel	9030301	1
Caelo	Angelikawurzel	303299	1
Caelo	Angelikawurzel	5162606	1
Caelo	Angelikawurzel	17053301	1
Euro OTC	Angelikawurzel	301767	3
gasser	Angelikawurzel	950049	1
Gehe	Angelikawurzel	285732	1
Bombastus	Angelikawurzel	296334/1121115	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130410	4
Klenk	Angelikawurzel	17053308	1
Klenk	Angelikawurzel	6081N120110	14
Klenk	Angelikawurzel	6081n120110	1
Klenk	Angelikawurzel	B130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6091B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B130109	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B140918	2
Klenk	Angelikawurzel	6081B130726	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B150701	7
Klenk	Angelikawurzel		1
Klenk	Angelikawurzel	6081B170601	4
Klenk	Angelikawurzel	6085B120614	1
Klenk	Angelikawurzel	6081b130109	2
Klenk	Angelikawurzel	6082b130410	1
Caelo	Angelikawurzel	17053304	2
Noweda	Angelikawurzel	272720	2
Bombastus	Angelikawurzel	278294	1
Bombastus	Angelikawurzel	278757	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Angelikawurzel	14178506	1
Sanacorp	Angelikawurzel	277310	1
Klenk	Angelikawurzel	6081B160908	1
Weltecke	Angelikawurzel	38011111	1
AHD 10.02.17 EK.3,50	Anis	16200801	4
Anzag 06.04.2016	Anis	15398601	1
Caelo	Anis	1137033	1
Aurica	Anis	521302895	1
Bahnhof-Apotheke	Anis	7-120913	1
Berkel AHK	Anis	11374103	1
Berkel AHK	Anis	14194401	1
Bombastus	Anis	285778	2
Bombastus	Anis	309836	1
Bombastus	Anis	282917	2
Bombastus	Anis	289846	2
Bombastus	Anis	285777	1
Bombastus	Anis	305177	1
Caelo	Anis	13037805	11
Caelo	Anis	PrüfNr4913E-01530	1
Caelo	Anis	13333913	1
Caelo	Anis	11101202	3
Caelo	Anis	10081207	1
Caelo	Anis	11101201	1
Caelo	Anis	11101215	3
Caelo	Anis	11370303	13
Caelo	Anis	10247202	1
Caelo	Anis	4061301	1
Caelo	Anis	5061301	1
Caelo	Anis	13037804	7
Caelo	Anis	13037801	1
Caelo	Anis	5091304	1
Caelo	Anis	13037901	1
Caelo	Anis	12360801	1
Caelo	Anis	13037808	9
Caelo	Anis	13333903	4
Caelo	Anis	13333901	6
Caelo	Anis	13333902	9
Caelo	Anis	5121401	1
Caelo	Anis	13333906	3
Caelo	Anis	13333909	2
Caelo	Anis	13333910	4
Caelo	Anis	13333914	1
Caelo	Anis	13333916	1
Caelo	Anis	15046103	3
Caelo	Anis	15046106	1
Caelo	Anis	15049103	1
Caelo	Anis	16165303	1
Caelo	Anis	16165304	4
Caelo	Anis	16165302	1
Caelo	Anis	15398607	1
Caelo	Anis	161635305	1
Caelo	Anis	17045603	2
Caelo	Anis	17045601	1
Caelo	Anis	16165308	1
Caelo	Anis	17045611	3
Caelo	Anis	11121705	1
Caelo	Anis	13037803	2
Caelo	Anis	13037809	12
Caelo	Anis	17045602	3
Caelo	Anis	15398605	7

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Anis	15046102	12
Caelo	Anis	111101213	1
Caelo	Anis	11101213	2
Caelo	Anis	15046101	5
Caelo	Anis	3314E-01530	1
Caelo	Anis	2215M-01530	1
Caelo	Anis	2916E-01530	1
Caelo	Anis	15283201	6
Caelo	Anis	11370301	10
Caelo	Anis	13333908	7
Caelo	Anis	11370308	3
Caelo	Anis	15398603	5
Caelo	Anis	16165306	5
Caelo	Anis		1
Caelo	Anis	11101203	6
Caelo	Anis	13037807	2
Caelo	Anis	11370302	4
Caelo	Anis	12226402	5
Caelo	Anis	140913a	1
Caelo	Anis	13333907	4
Caelo	Anis	1539805	1
Caelo	Anis	17045608	1
Caelo	Anis	17045609	3
Caelo	Anis	15046109	5
Caelo	Anis	15046110	1
Caelo	Anis	13037808-3560412014	1
Caelo	Anis	16165305	6
Caelo	Anis	15398602	5
Caelo	Anis	13333912	3
Caesar & Loretz/Noweda	Anis	153986002	1
Fagron	Anis	11370304	7
galke	Anis	19654	1
Galke	Anis	21278	1
Galke	Anis	22274	1
Galke	Anis	23464	1
GALKE	Anis	29047	1
Gehe	Anis	10247203	1
Gutenberg-Apotheke	Anis	1333902	1
Hepart AG	Anis	B216346,kbA	1
Jenne	Anis	2700A131015	2
Klenk	Anis	212M-01530	1
Klenk	Anis	2700A110701	7
Klenk	Anis	2901311530	1
Klenk	Anis	2103311530	1
Klenk	Anis	3113Q01530	1
Klenk	Anis	2700A130527	15
Klenk	Anis	2700A160511	8
Klenk	Anis	2700A150810	2
Klenk	Anis	2700A170803	1
Klenk	Anis	2700A190107	1
Klenk	Anis	2700A-110701	1
Klenk	Anis	2700A120320	8
Klenk	Anis	2700a120320	1
Klenk	Anis	2700A150901	3
Klenk	Anis	2700A12107	1
Klenk	Anis	814Q01530	1
Klenk	Anis	Klenk2700A131015	1
Klenk	Anis	2700A140129	9
Klenk	Anis	2700A121107	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Anis	2700A150601	11
nachprüfung	Anis	C1246	1
Nachprüfung	Anis	5010U-01530	1
Caelo	Anis	13037802	9
Caelo	Anis	11101214	6
siehe Protokoll	Anis	sieheProtokoll	1
Wolf	Anis	215346	1
Wolf	Anis	B216346	14
Wolf	Anis	216346	1
Wolf	Anis	B-671	2
Wolf	Anis	B671	1
Wolf	Anis	L401F292b	4
Wolf	Anis	L401F1413	1
Aurica Naturheilmittе...	Anis, gepulvert	521405796	1
Klenk	Anis, gepulvert	2704B110824	1
vedono	Anis, gepulvert	11306208	1
Caelo	Anis, zerstossen	12111304	1
Caelo	Anis, zerstossen	11242003	1
Caelo	Anis, zerstossen	4041302	1
Caelo	Anis, zerstossen	23041303	1
Caelo	Anis, zerstossen	15149702	1
Caelo	Anis, zerstossen	1314990	1
Caelo	Anis, zerstossen	12111303	3
Gahlke	Anis, zerstossen	21401	1
Gehe	Anis, zerstossen	13149903	1
Caelo	Anis, zerstossen	13149902	1
Caelo	Anis, zerstossen	12360803	2
Klenk	Anis, zerstossen	2706B100120	1
Klenk	Apfelsinenschalen, geschn.	531A091125	3
Klenk	Apfelsinenschalen, geschn.	531A130204	5
Klenk	Apfelsinenschalen, geschn.	531a130204	1
Caelo	Apfelstücke wild, süß	11229805	1
Caelo	Apfelstücke, geschn.	12227301	1
Klenk	Apfelstücke, geschn.	A120302	3
Caelo	Arnikablüten	10207405	1
Caelo	Arnikablüten	28071201	1
Caelo	Arnikablüten	10081204	1
Caelo	Arnikablüten	11259804	1
Caelo	Arnikablüten	12227202	1
Caelo	Arnikablüten	122227202	1
Caelo	Arnikablüten	IntCh:212032	1
Caelo	Arnikablüten	11285705	1
Caelo	Arnikablüten	11259803	1
Caelo	Arnikablüten	11285703	1
Caelo	Arnikablüten	6112013A	1
Caelo	Arnikablüten	12227203	1
Caelo	Arnikablüten	1222702	1
Caelo	Arnikablüten	11374105	1
Caelo	Arnikablüten	11374103	1
Caelo	Arnikablüten	11374101	2
Caelo	Arnikablüten	11374102	2
Gehe	Arnikablüten	11259801	2
Klenk	Arnikablüten	1181B130605	1
Bombastus	Artischockenblätter, geschn.	8202213593	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173302	3
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173304	3
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173307	6
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	2312I-03593	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173306	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13037607	4
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13037608	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13037603	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	81232298	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	12173307-3260315072	1
Caelo	Artischockenblätter, geschn.	13310706	1
Kenk / Phoenix	Artischockenblätter, geschn.	1981B130111	3
Klenk	Artischockenblätter, geschn.	B121025	2
Klenk	Artischockenblätter, geschn.	1981B121025	2
Klenk	Artischockenblätter, geschn.	1981B120413	1
Klenk	Attichwurzel, geschn.	6281B110427	4
Probe	Attichwurzel, geschn.	12345	1
Bombastus	Augentrostkraut, geschn.	274553	1
Bombastus	Augentrostkraut, geschn.	270726	2
Bombastus	Augentrostkraut, geschn.	278108	2
Bombastus	Augentrostkraut, geschn.	277846	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	112211643	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	11030810	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	29011302	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	12103202	9
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	12103203	10
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	7051302	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	312052	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180001	5
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	30101307	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180004	5
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	12103201	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180005	2
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	8011419	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180008	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	14019107	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	1213202	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	14019102	2
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	13180002	5
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	11030812	4
Galke	Augentrostkraut, geschn.	20262	2
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	15029806	1
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	B101206	1
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	B130430	1
Klenk	Augentrostkraut, geschn.	3871B130430	1
Caelo	Augentrostkraut, geschn.	11030811	3

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepulvert	13287406	1
Berkel AHK	Baldrianwurzel, gepulvert	14179403	2
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	13287402	2
Caelo	Baldrianwurzel, gepulvert	15175204	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B120417	1
Aurica	Baldrianwurzel, geschn.	221838	2
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	267863	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	274722	1
Bombastus	Baldrianwurzel, geschn.	269457	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033812	8
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103601	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103602	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103608	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11349101	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103612	2
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	3091202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11035002	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31101202	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103607	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	31121201	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033805	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	2712A-02167	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033809	9
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1203381	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	20081303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033810	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	120338012	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	28101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	29101303	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13287402	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	15175205	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033811	5
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	11103609	4
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033807	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119001	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119004	3
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119003	12
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196806	6
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196801-3564412081	1
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13196802	4
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	22070	1
Galke	Baldrianwurzel, geschn.	21798	4
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	13196808	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B110317	2
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B-110317	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B100823	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6645B130226	1
Klenk	Baldrianwurzel, geschn.	6641B130226	9
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	13119002	18
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	1319003	1
Sanacorp	Baldrianwurzel, geschn.	12033804	9
Caelo	Baldrianwurzel, geschn.	12033808	7
Fagron	Barbital-Natrium	15L07-B02	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186506	3
Bombastus	Bärentraubenblätter, geschn.	272297	8
Bombastus	Bärentraubenblätter, geschn.	275491	3
Bombastus	Bärentraubenblätter, geschn.	267926	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	11213011	3
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	20111210	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	11213010	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	13067802	3
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186503	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	15051303	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	4091301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	13067805	6
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	5111301	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186504	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	17121306	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	4021407	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	15116201	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	17311305	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	17311308	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	1218602	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	280889	3
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	11213005	4
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	412A-01518	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	18304202	2
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	13067805-3390311080	1
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391b120314	2
Galke	Bärentraubenblätter, geschn.	19936	3
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B120314	6
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B130328	9
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B07030901	1
Caelo	Bärentraubenblätter, geschn.	12186502	1
Sanacorp	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B110209	3
Klenk	Bärentraubenblätter, geschn.	2391B120719	13
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255012	2
Bahnhof-Apotheke	Bärlappkraut, geschn.	17-121112	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255003	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	9378812	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255005	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255008	12
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255009	3
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255011	5
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255014	7
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255010	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255016	2
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255018	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	13101501	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	1310502	1
Caesar/Noweda	Bärlappkraut, geschn.	1255008	1
Finze	Bärlappkraut, geschn.	9378803	1
Galke	Bärlappkraut, geschn.	16913	3
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B120220	1
Klenk	Bärlappkraut, geschn.	4111B110428	1
Caelo	Bärlappkraut, geschn.	11255017	6
Sanacorp	Bärlappkraut, geschn.	13101502	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182207	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182204	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	11182203	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380802	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380801	2
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	12380803	1
Caelo	Bärlauchkraut, geschn.	14343305	1
Klenk	Bärlauchkraut, geschn.	3511B111005	2
Klenk	Bärlauchkraut, geschn.	712914	1
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	3632A110201	3
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12066404	1
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12007010	4
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	12007008	2
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	13048601	2
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	13048605	1
Caelo	Basilikumkraut, gerebelt	13048605-3519411022	1
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	3632A120502	4
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	A110201	1
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	A120502	1
Klenk	Basilikumkraut, gerebelt	3632a120502	1
VDL	Basilikumkraut, gerebelt	12007004	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016708	5
Aurica	Beifußkraut, geschn.	521305386	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016702	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	3591A110119	4
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016705	5
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016707	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	18031302	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1081301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382702	12
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382705	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382706	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	14360605	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016709	2
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12016711	3
Caelo	Beifußkraut, geschn.	12382701	7
Caelo	Beifußkraut, geschn.	9355403	1
Galke	Beifußkraut, geschn.	21637	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	10355329	1
Caelo	Beifußkraut, geschn.	1238701	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A120123	8
Klenk	Beifußkraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A130218	10
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a130218	2
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591a120123	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	2591A130218	1
Klenk	Beifußkraut, geschn.	3591A11119	1
Richter	Beifußkraut, geschn.	b200112	1
Bombastus	Beinwellkraut, geschn.	281531	1
Klenk	Beinwellkraut, geschn.	4561B100518	2
Caelo	Beinwellwurzel	2711Q-02135	1
Caelo	Beinwellwurzel	116053	1
Hof-Apotheke,St.Afra	Beinwellwurzel	125041	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120531	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241B120807	4
Klenk	Beinwellwurzel	6241B100715	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130619	8
Klenk	Beinwellwurzel	B130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130724	7
Klenk	Beinwellwurzel	6241B131009	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B121214	2
Klenk	Beinwellwurzel	6244B130624	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B06110202	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241B130312	3
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130619	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b130724	1
Klenk	Beinwellwurzel	6241b120807	1
an	Benediktenkraut, geschn.	13389704	1
Anzag	Benediktenkraut, geschn.	282281	1
Bombastus	Benediktenkraut, geschn.	271946	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	9355208	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	27111205	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	4743554	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13025901	5
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13025902	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	12038202	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	3091301	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13025903	3
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	10325402	5
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	12038203	2
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	10325404	1
Caelo	Benediktenkraut, geschn.	13389701	1
Gehe / 08.03.13 Redwood	Benediktenkraut, geschn.	205007	1
Klenk	Benediktenkraut, geschn.	A110517	1
Caelo	Bentonit	fürHerrSalloch	1
Caelo	Bentonit	1307016-01	1
Caelo	Bentonit	1311014-01	1
Clariant - Mindel-Food	Bentonit	1301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Bentonit	11304415	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	11083509	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	55B110128	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112606	5
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112603	2
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112605	1
Klenk	Berberitzenrinde, geschn.	551B110128	4
Klenk	Berberitzenrinde, geschn.	551B120320	1
Caelo	Berberitzenrinde, geschn.	12112608	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	11132209	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	4412Q-01680	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	12358802	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	12358804	3
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	12358805	1
Caelo	Besenginsterkraut, geschn.	13241601	1
Galke	Besenginsterkraut, geschn.	12358803	4
Phönix	Besenginsterkraut, geschn.	12358801	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1202008-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1701040-01	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1305027-01	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1510011-03	2
Euro OTC	Betainhydrochlorid	1510011-02	1
Euro OTC	Betainhydrochlorid	L1412019-01	1
Fagron	Betainhydrochlorid	12C20-N09	1
Fagron	Betainhydrochlorid	24091301	1
Fagron	Betainhydrochlorid	15121401	1
Gatt-Koller	Betainhydrochlorid	2970/07102910	1
Fagron	Betainhydrochlorid	13G29-B02-294870	1
Caelo	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12A05-N08	3
Caelo	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12a05-no8	1
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12a05-n08	1
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12G02-N02	2
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12C19-N07	1
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12L19-N06	4
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12J19-N06	1
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	13E08-N01	1
Fagron	Betamethason-17-valerat 1:10 V…	12G02-N15	3
Bombastus	Betonienkraut, geschn.	12007205	2
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007208	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13048906	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	134048903	1
Caelo	Betonienkraut, geschn.	13367802	1
Sanacorp	Betonienkraut, geschn.	13048903	3
Caelo	Betonienkraut, geschn.	12007201	1
Caelo	Bibernellwurzel	8111203	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027411	3
Caelo	Bibernellwurzel	12027405	2
Caelo	Bibernellwurzel	12027403	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027413	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027409	1
Caelo	Bibernellwurzel	12027410	3
Aurica	Birkenblätter, geschn.	521205644	1
Bahnhof-Apotheke	Birkenblätter, geschn.	18-120702	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	280677	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	287280	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	272385	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	267077	1
Bombastus	Birkenblätter, geschn.	270743	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189510	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189507	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189508	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193109	15
Caelo	Birkenblätter, geschn.	IntCh:311092	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193108	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108906	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337302	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108917	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	14360702	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108916	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193104	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	107063	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	11189502	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193004	5
Caelo	Birkenblätter, geschn.	12193105	3
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13337303-3561412013	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Birkenblätter, geschn.	11050102	3
Fagron	Birkenblätter, geschn.	7061301	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	20904	1
Galke	Birkenblätter, geschn.	21226	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A110726	24
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120508	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	20111201	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120508	18
Klenk	Birkenblätter, geschn.	F-040413-1	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	C120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	21061303	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	A121130	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A121130	24
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901c120802	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	28101306	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	27121301	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130218	5
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4021409	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A130318	2
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A140214	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A-110726	3
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901C120802	19
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4213I01481	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	1901A05051801	1
Klenk	Birkenblätter, geschn.	4113A-01481	1
Caelo	Birkenblätter, geschn.	13108905	8
Spangropharm	Birkenblätter, geschn.	264603	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A161028	13
Klenk	Bittere Mandeln	40A-150904	2
Klenk	Bittere Mandeln	40A161206	8
Apotheke Bühlau	Bittere Mandeln	267467	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275001	3
Bombastus	Bittere Mandeln	275600	1
Bombastus	Bittere Mandeln	283369	1
Bombastus	Bittere Mandeln	284978	1
Bombastus	Bittere Mandeln	297921	1
Bombastus	Bittere Mandeln	304961	1
Bombastus	Bittere Mandeln	1700352	2
Bombastus	Bittere Mandeln	17000353	1
Bombastus	Bittere Mandeln	306048	1
Bombastus	Bittere Mandeln	303218	2
Bombastus	Bittere Mandeln	305322	2
Bombastus	Bittere Mandeln	275601	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Bittere Mandeln	267529	1
Caelo	Bittere Mandeln	12239604	1
Caelo	Bittere Mandeln	13242001	1
Caelo	Bittere Mandeln	5121301	1
Caelo	Bittere Mandeln	15193103	1
Euro OTC	Bittere Mandeln	290973	2
Fagron	Bittere Mandeln	40A161005	5
Caelo	Bittere Mandeln	16221202	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A150904	18
Klenk	Bittere Mandeln	40A120924	4
Klenk	Bittere Mandeln	40A121010	11
Klenk	Bittere Mandeln	40A111004	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A111117	7
Klenk	Bittere Mandeln	40A140908	19
Klenk	Bittere Mandeln	40A0130909	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A130909	9
Klenk	Bittere Mandeln	40A150905	1
Klenk	Bittere Mandeln	40A0161005	1
AHD	Bitterer Fenchel	15006502	1
AHD;11.05.15;3,23	Bitterer Fenchel	14376408	3
Alfred Galke	Bitterer Fenchel	18270	1
Bahnhof-Apotheke	Bitterer Fenchel	11-121029	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	268130	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	285609	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	296877	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	307641	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	299386	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	299385	3
Bombastus	Bitterer Fenchel	280891	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	289870	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	289869	2
Bombastus	Bitterer Fenchel	293627	1
Bombastus	Bitterer Fenchel	275922	4
Cae	Bitterer Fenchel	Int.Ch.314090	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16061202	1
Caelo	Bitterer Fenchel	11185501	1
Caelo	Bitterer Fenchel	6091201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094703	2
Caelo	Bitterer Fenchel	1209474	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	2
Caelo	Bitterer Fenchel	27121201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12167102	4
Caelo	Bitterer Fenchel	11016330	1
Caelo	Bitterer Fenchel	402311545	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094712	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716	8
Caelo	Bitterer Fenchel	7031306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020802	6
Caelo	Bitterer Fenchel	12094720	7
Caelo	Bitterer Fenchel	4061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	5061302	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094721	3
Caelo	Bitterer Fenchel	12094719	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12094724	4
Caelo	Bitterer Fenchel	13200401	4
Caelo	Bitterer Fenchel	14111301	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148303	2
Caelo	Bitterer Fenchel	12362710	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148305	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bitterer Fenchel	9121305	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13200402	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13148306	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371605	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13371610	2
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	5121401	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13398502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376405	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006507	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443203	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443205	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443209	3
Caelo	Bitterer Fenchel	154443204	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443213	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16298101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	17341502	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094710	4
Caelo	Bitterer Fenchel	14255802	3
Caelo	Bitterer Fenchel	12167101	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094715	4
Caelo	Bitterer Fenchel	12345678	1
Caelo	Bitterer Fenchel	16005902	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15007601	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376408;21S08	1
Caelo	Bitterer Fenchel	17341515	3
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304	24
Caelo	Bitterer Fenchel	12094717	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12035102	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443202	5
Caelo	Bitterer Fenchel	15443215	5
Caelo	Bitterer Fenchel	12094726	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15141004	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15443208	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443212	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1302081	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13020801	4
Caelo	Bitterer Fenchel	1320041	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148307	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006501	2
Caelo	Bitterer Fenchel	1S443206	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376406	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15443216	2
Caelo	Bitterer Fenchel	19178804	2
Caelo	Bitterer Fenchel	14376402	1
Caelo	Bitterer Fenchel	15006508	3
Caelo	Bitterer Fenchel	15443204	8
Caelo	Bitterer Fenchel	17341503	1
Caelo	Bitterer Fenchel	17341510	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094716-3408310191	1
Caelo	Bitterer Fenchel	13148304-3500411070	1
Caelo	Bitterer Fenchel	14376401	2
Caelo	Bitterer Fenchel	16298102	1
Caesar & Loretz GmbH ...	Bitterer Fenchel	11016331	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	11016319	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094705	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094705	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094707	6
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094711	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Bitterer Fenchel	12094725	8
Defektur	Bitterer Fenchel	7/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	52/13	1
Defektur	Bitterer Fenchel	57/13	1
Fagron	Bitterer Fenchel	1406211545	1
Fagron	Bitterer Fenchel		1
Fagron	Bitterer Fenchel	6858913	1
Gahlke	Bitterer Fenchel	20362	1
galke	Bitterer Fenchel	19938	3
Galke	Bitterer Fenchel	22176	1
GALKE	Bitterer Fenchel	27755	1
Gehe	Bitterer Fenchel	2860A120412	24
Caelo	Bitterer Fenchel	1250117/15443216	1
Hepart AG	Bitterer Fenchel	B492,kbA	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A110704	4
Klenk	Bitterer Fenchel	3812A-01545	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2880N120418	4
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140612	17
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130513	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A150320	21
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A140613	3
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B100211	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B130206	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2866B110318	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A160606	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860,A150617	1
Klenk	Bitterer Fenchel	28060A140612	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860a-140224	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2860a120412	3
Kottas	Bitterer Fenchel	P15301479	1
Lamotte / Sanacorp	Bitterer Fenchel	2860A150617	6
Noweda	Bitterer Fenchel	2860A180212	1
Noweda 06.04.2016	Bitterer Fenchel	15443201	1
Caelo	Bitterer Fenchel	12094704	4
Phönix	Bitterer Fenchel	12094708	2
Caelo	Bitterer Fenchel	2150317	1
Klenk	Bitterer Fenchel	2880A100503	2
Caelo	Bitterer Fenchel	15006506	1
Caelo	Bitterer Fenchel	17020603	1
siehe Protokoll (Galke)	Bitterer Fenchel	sieheProtokoll	2
Spangro/gepepharm	Bitterer Fenchel	15007602	2
Klenk	Bitterer Fenchel	2860A130226	8
Wolf	Bitterer Fenchel	B-362	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B362	2
Wolf	Bitterer Fenchel	B-493	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-682	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B382	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B492	1
Wolf	Bitterer Fenchel	B-492	5
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	12226101	1
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	1226101	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	13123901	2
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	13123902	2
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	12226104	1
Caesar/Noweda	Bitterkleeblätter, geschn.	1510U-01517	1
Caelo	Bitterkleeblätter, geschn.	13149001	1
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Steng...	10375605	2
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Steng...	10375607	1
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Steng...	132564301	1
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Steng...	13254301	1
Caelo	Bittersüße Nachtschatten-Steng...	103745604	1
Klenk	Bittersüße Nachtschatten-Steng...	5601A080513	3
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.	11115206	1
Caelo	Blasser-Sonnenhutwurzel, geschn.	12244504	1
Apofit	Bockshornsamen	222392	1
Caelo	Bockshornsamen	12252601	2
Caelo	Bockshornsamen	11313203	1
Caelo	Bockshornsamen	13013801	1
Caelo	Bockshornsamen	1131206	1
Caelo	Bockshornsamen	12252603	3
Caelo	Bockshornsamen	13013803	6
Caelo	Bockshornsamen	13013805	3
Gehe	Bockshornsamen	11313204	1
Gehe	Bockshornsamen	13013811	2
Klenk	Bockshornsamen	7260A130603	3
Klenk	Bockshornsamen	9011301	1
Klenk	Bockshornsamen	A120118	2
Klenk	Bockshornsamen	8061301	1
Klenk	Bockshornsamen	A130603	1
Klenk	Bockshornsamen	7260A110530	2
Klenk	Bockshornsamen	7260A120118	2
Phoenix	Bockshornsamen	11313206	7
Caelo	Bockshornsamen	12252602	2
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	12149605	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	12149607	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	13398302	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	15308703	2
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	7264a110201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	15120506	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	14057807	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	15308704	1
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	14377201	2
Caelo	Bockshornsamen, gepulvert	14057801	1
Fagron	Bockshornsamen, gepulvert	12149603	1
Ichthyol/Phoenix	Bockshornsamen, gepulvert	14377205	1
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	A110201	1
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	12082014A	1
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264A110201	9
Klenk	Bockshornsamen, gepulvert	7264B150303	1
Nachprüfung	Bockshornsamen, gepulvert	2412E02239	1
Aurica/Phönix	Bohnenhülsen, geschn.	5052301	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	272781	3
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278686	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	282475	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	278696	2
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	270517	1
Bombastus	Bohnenhülsen, geschn.	240503	1
Cae	Bohnenhülsen, geschn.	Int.Ch.313011	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	29091201	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	8301004	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	6031301	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030604	6
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1103061	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030601	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333801	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	1333802	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	13333803	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	14080002	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	15060905	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	12358703	5
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	10006507	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11233603	1
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030602	5
Caelo	Bohnenhülsen, geschn.	11030605	1
Galke	Bohnenhülsen, geschn.	21219	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A100816	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	171A110301	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C120321	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C121105	8
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C121105	2
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C130620	6
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	C130620	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110420	9
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671B180726	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A180925	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A-110420	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671A110301	1
Klenk	Bohnenhülsen, geschn.	671C120321	16
bohn	Bohnenkraut, gerebelt	12177208	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177203	7
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12200801	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177201	1
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	12177207	2
Caelo	Bohnenkraut, gerebelt	13172404	2
Hepart AG	Bohnenkraut, gerebelt	12177205	3
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016509	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	655456	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	11016511	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064303	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227005	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064305	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12064306	1
Caelo	Boldoblätter, geschn.	12227004	1
Galke	Boldoblätter, geschn.	19855	1
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911B090709	1
Klenk	Boldoblätter, geschn.	1911A100714	7
VDL	Boldoblätter, geschn.	11016503	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	14125907	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349610	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	12374104	7
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	123741004	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349614	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	12374106	2
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	13232401	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	13232404	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349603	2
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	10349605	1
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	12374101	4
Caelo	Breitwegerichkraut, geschn.	9311208	1
Klenk	Breitwegerichkraut, geschn.	4281N110404	1
Klenk	Breitwegerichkraut, geschn.	N111121	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Breitwegerichkraut, geschn.	4281N111121	5
Anzag	Brennnesselblätter, geschn.	2381-A130122	1
Anzag EK4,31 17.08.12	Brennnesselblätter, geschn.	2381A110913	19
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381a120619	4
Bahnhof-Apotheke	Brennnesselblätter, geschn.	7-121109	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	266638	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	270987	3
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	270854	3
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	273229	2
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	275848	3
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	280305	2
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	276407	2
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	266099	1
Bombastus	Brennnesselblätter, geschn.	275763	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908	5
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291405	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10282807	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10282806	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.		3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	18071202	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291413	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	120375901	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291411	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12195101	3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	17121205	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184503	3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10375901	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184702	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	7031302	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184706	3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184001	6
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	2051302	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12814001	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	29071303	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	intch:313011	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183901	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	1283910	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	13091302	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183911	16
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183909	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	20111306	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	3021401	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12034414	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	13386801	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	14344907	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10162712	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291414	3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184502	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184004	9
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12195002	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183910	11
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	10291422	3
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	2381A130122	27
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	72085497	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	83374109	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	83142389	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	17337321	2
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908-3391311070	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908-3405310181	1
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183908-3443311112	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12034403	8
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12034402	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Brennnesselblätter, geschn.	10291423	6
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	20956	1
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	21238	1
Galke	Brennnesselblätter, geschn.	23302	1
Gehe	Brennnesselblätter, geschn.	10162701	1
Gehe	Brennnesselblätter, geschn.	2381A120619	14
Gutenberg-Apotheke	Brennnesselblätter, geschn.	18897	1
Hepart AG	Brennnesselblätter, geschn.	P234605kbA	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A-120619	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A150109	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A151012	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	1107211689	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	1913A-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	A110913	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A130703	15
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381a130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	A130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2372A130703	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A140221	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A141124	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A121010	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	114Q-03054	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	4513E3054	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381a130122	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A-121010	1
Klenk	Brennnesselblätter, geschn.	2381A110809	1
Nachprüfung 8.2.13	Brennnesselblätter, geschn.	C1081	1
Noweda	Brennnesselblätter, geschn.	12195001	7
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12183914	9
Sanacorp	Brennnesselblätter, geschn.	12184707	11
Sanacorp	Brennnesselblätter, geschn.	12184003	17
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	12184005	7
Caelo	Brennnesselblätter, geschn.	33/AD1	1
Wolf	Brennnesselblätter, geschn.	B-821	1
Wolf	Brennnesselblätter, geschn.	B821	1
Wolf	Brennnesselblätter, geschn.	P234605	10
Caelo	Brennnesselsamen	12131505	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010607	1
Caelo	Brennnesselsamen	20111301	1
Caelo	Brennnesselsamen	13010612	2
Caelo	Brennnesselsamen	15261608	1
Caelo	Brennnesselsamen	17282601	1
Caelo	Brennnesselsamen	15290602	1
Caelo	Brennnesselsamen	16327001	3
Caelo	Brennnesselsamen	16327003	1
Euro OTC	Brennnesselsamen	12131507	2
Euro OTC	Brennnesselsamen	7470A141021	2
Klenk	Brennnesselsamen	7470A110418	1
Klenk	Brennnesselsamen	2021505	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A151009	2
Klenk	Brennnesselsamen	7470A170130	1
Klenk	Brennnesselsamen	7470A160928	2
Sanacorp	Brennnesselsamen	13010602	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	10081202	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254902	3
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254903	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11265002	5
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11265003	2
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	6631B130610	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11265006	1
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11265004	4
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	11254904	3
Gehe	Brennnesselwurzel, geschn.	6631B120927	5
Caelo	Brennnesselwurzel, geschn.	6441A121024	1
Klenk	Brennnesselwurzel, geschn.	6631N110513	1
Klenk	Brennnesselwurzel, geschn.	6631B120416	1
Klenk	Brennnesselwurzel, geschn.	9931B120927	1
Sanacorp	Brennnesselwurzel, geschn.	11265001	2
Anzag	Brombeerblätter, geschn.	10136412	1
Anzag 27.12.12 ek:2,79	Brombeerblätter, geschn.	10136048	1
Bahnhof-Apotheke	Brombeerblätter, geschn.	18-120702	1
Bombastus	Brombeerblätter, geschn.	267122	1
Bombastus	Brombeerblätter, geschn.	273668	2
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	2271c120508	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	10136403	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	10136408	6
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	28061202	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	13091206	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030704	4
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030707	5
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	3011E-01512	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030706	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	3091303	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	14111318	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	13127901	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	13101610	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	14019010	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	15039301	1
Caelo	Brombeerblätter, geschn.	11030701	2
Gehe	Brombeerblätter, geschn.	10136409	1
Klenk	Brombeerblätter, geschn.	2271B111216	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104507	8
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007502	2
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007505	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005303	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14005305	3
Caelo	Bruchkraut, geschn.	14197204	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	1711924	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	16292809	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	16292801	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	11104505	1
Caelo	Bruchkraut, geschn.	13007507	7
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B131115	3
Klenk	Bruchkraut, geschn.	4011B121207	2
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031602	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031601	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031606	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031603	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031604	2
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104401	4
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	107063	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	12031605	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104402	2
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104404	2
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104405	1
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104403	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Brunnenkressekraut, geschn.	13104406	1
Caelo	Buccoblätter	13056601	2
Caelo	Buccoblätter	13056602	2
Caelo	Buccoblätter	13056605	1
Kräuter Schulte	Buccoblätter	54519	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212612	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212808	2
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	30041301	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	2051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	13051303	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212809	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212817	6
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212807	2
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	5111302	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212810	1
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212814	2
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	13193203	1
Hepart AG	Buchweizenkraut, geschn.	B120509	2
Klenk	Buchweizenkraut, geschn.	4581B120509	3
Caelo	Buchweizenkraut, geschn.	11212812	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341409	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230921	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341404	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	11230915	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12341406	1
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	12B09-N11	1
EUro/AHD	Calciumchlorid-Dihydrat	1205014-02	2
Caelo	Calciumchlorid-Dihydrat	8237314	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	10135223	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	11287503	2
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	10135228	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	11287510	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	101352009	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212804	5
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212806	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212812	2
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212811	5
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	14011401	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	14085301	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	13170701	6
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212816	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212813	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	11287501	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	11287509	2
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	10135201	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212822	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	13170704	2
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	10135216	1
Caelo	Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat	12212807	1
Fagron	Calciumhydroxid	12J18-N01	1
Fagron	Calciumhydroxid	13D26-N14	1
Gehe	Calciumhydroxid	12F08-N02	3
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1401006-01	1
Euro OTC	Calciumorotat-Dihydrat	1203037-01	2
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	10132403	1
Caelo	Calciumsulfat-Dihydrat	12316301	1
Caelo	Calciumsulfat-Hemihydrat	14101701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Calciumsulfat-Hemihydrat	9246320	1
AHD	Campher	17288306	15
Euro OTC	Campher	1210030-02	1
an	Campher	12344909	1
Caelo	Campher	13205502	1
Caelo	Campher	13195316	6
Caelo	Campher		1
Caelo	Campher	11286905	2
Caelo	Campher	3091203	1
Caelo	Campher	11032023	1
Caelo	Campher	11074509	1
Caelo	Campher	12054107	4
Caelo	Campher	120564113	1
Caelo	Campher	12054141	3
Caelo	Campher	12344905	2
Caelo	Campher	12054142	6
Caelo	Campher	11286910	1
Caelo	Campher	4101303	1
Caelo	Campher	12054114	2
Caelo	Campher	12243701	1
Caelo	Campher	13205512	2
Caelo	Campher	13205511	1
Caelo	Campher	13195311	1
Caelo	Campher	25041401	1
Caelo	Campher	13195314	5
Caelo	Campher	12061411	1
Caelo	Campher	13195316	1
Caelo	Campher	13205522	1
Caelo	Campher	13205522	3
Caelo	Campher	13195318	1
Caelo	Campher	13K28-04-294937	1
Caelo	Campher	13195322	7
Caelo	Campher	4031503	1
Caelo	Campher	13195327	1
Caelo	Campher	13195326	3
Caelo	Campher	14202807	3
Caelo	Campher	15097803	2
Caelo	Campher	15120901	2
Caelo	Campher	14310705	1
Caelo	Campher	15316807	7
Caelo	Campher	15320604	5
Caelo	Campher	1410710	1
Caelo	Campher	14310713	11
Caelo	Campher	15316819	7
Caelo	Campher	150622C	1
Caelo	Campher	140918C	1
Caelo	Campher	15120902	1
Caelo	Campher	16209304	3
Caelo	Campher	14310710	2
Caelo	Campher	14310718	6
Caelo	Campher	15384201	1
Caelo	Campher	15397701	1
Caelo	Campher	16209305	9
Caelo	Campher	16235405	2
Caelo	Campher	14310722	3
Caelo	Campher	16235404	4
Caelo	Campher	16209306	1
Caelo	Campher	15/18.B11-321658	1
Caelo	Campher	162093029	1
Caelo	Campher	17004304	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	17004302	4
Caelo	Campher	17050605	28
Caelo	Campher	13111707	1
Caelo	Campher	13111708	1
Caelo	Campher	1531607	1
Caelo	Campher	17134703	4
Caelo	Campher	17288301	9
Caelo	Campher	17324104	9
Caelo	Campher	7061802	1
Caelo	Campher	7071801	1
Caelo	Campher	17288305	1
Caelo	Campher	18066404	9
Caelo	Campher	12091805	1
Caelo	Campher	12091808	1
Caelo	Campher	17325503	1
Caelo	Campher	17325502	1
Caelo	Campher	18019806	24
Caelo	Campher	6021901	1
Caelo	Campher	18019807	2
Caelo	Campher	18196902	1
Caelo	Campher	1728306	1
Caelo	Campher	17288360	1
Caelo	Campher	18196910	1
Caelo	Campher	18327910	2
Caelo	Campher	18196907	1
Caelo	Campher	192762009	2
Caelo	Campher	20003828001	1
Caelo	Campher	20004261002	1
Caelo	Campher	15086806	1
Caelo	Campher	16209301	12
Caelo	Campher	1536801	1
Caelo	Campher	13195301	1
Caelo	Campher	13195301	2
Caelo	Campher	13195304	1
Caelo	Campher	13195311	1
Caelo	Campher	16209309	22
Caelo	Campher	12054149	9
Caelo	Campher	444A170221	1
Caelo	Campher	13195318	1
Caelo	Campher	18327903P-191111-3	1
Caelo	Campher	18019803P-190506-3	1
Caelo	Campher	12228206	1
Caelo	Campher	62(17288306)	1
Caelo	Campher	3273	1
Caelo	Campher	14310706	1
Caelo	Campher	15316823	2
Caelo	Campher	17050606	3
Caelo	Campher	12054151	2
Caelo	Campher	13195323	1
Caelo	Campher	15316805	1
Caelo	Campher	18108904	11
Caelo	Campher	14224304	1
Caelo	Campher	11286909	2
Caelo	Campher	2344905	1
Caelo	Campher	713A-01221	1
Caelo	Campher	914E-01221	1
Caelo	Campher	315E-01221	1
Caelo	Campher	5315I-01221	1
Caelo	Campher	218U-01221	1
Caelo	Campher	14310715	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Campher	14224303	3
Caelo	Campher	1412023-01	6
Caelo	Campher	18198003	1
Caelo	Campher	18019603	1
Caelo	Campher	18327909	2
Caelo	Campher	12228205	1
Caelo	Campher	12054124	2
Caelo	Campher	12054143	1
Caelo	Campher	2811Q-01221	1
Caelo	Campher	13205512	1
Caelo	Campher	15086801	1
Caelo	Campher	15316806	2
Caelo	Campher	15062701	1
Caelo	Campher	15316815	4
Caelo	Campher	16209310	1
Caelo	Campher	17004307	1
Caelo	Campher	13108106	2
Caelo	Campher	13205501	2
Caelo	Campher	19009704	5
Caelo	Campher	17004308	2
Caelo	Campher	14310705	14
Caelo	Campher	14310703	1
Caelo	Campher	13205511	2
Caelo	Campher	2803020-01	1
Caelo	Campher	14310709	5
Caelo	Campher	4444A150721	1
Caelo	Campher	13205517	1
Caelo	Campher	14310109	1
Caelo	Campher	15397704	5
Caelo	Campher	17004301	20
Caelo	Campher	18327905	2
Caelo	Campher	18019803	13
Caelo	Campher	12054105	1
Caelo	Campher	13195314	3
Caelo	Campher	13108118	2
Caelo	Campher	14G23-B04-301879	2
Caelo	Campher	15062702	3
Caelo	Campher	15316801	4
Caelo	Campher	15316812	1
Caelo	Campher	16235407	1
Caelo	Campher	16235402	1
Caelo	Campher	2015113782	1
Caelo	Campher	14310702	1
Caesar & Loretz GmbH	Campher	18019811	14
Caesar & Loretz GmbH	Campher	17288307	2
Caesar & Loretz GmbH	Campher	18327901	2
Caesar & Loretz GmbH	Campher	192762005	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Campher	11032035	4
Caesar & Loretz GmbH/...	Campher	18019813	1
Caesar Loretz	Campher	18327903	12
Caesar&Loretz	Campher	14310719	1
Caesar/Noweda	Campher	1032	1
Caesar/Noweda	Campher	13195328	1
Calo/AHD	Campher	15086803	1
Camphor & Allied Prod...	Campher	16209302	1
Cealo/ Noweda	Campher	13108116	1
EuRho	Campher	2111E-01219	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Campher	1210030-02	4
Euro OTC	Campher	1202021	1
Euro OTC	Campher	113Q-01221	1
Euro OTC	Campher	121003001	1
Euro OTC	Campher	130313-02	1
Euro OTC	Campher	1309019-03	1
Euro OTC	Campher	1210030-01	7
Euro OTC	Campher	1101029-02/Ch241011	1
Euro OTC	Campher	1210030-01	1
Euro OTC	Campher	1406029-02	2
Euro OTC	Campher	121003002	1
Euro OTC	Campher	1202021-02	2
Euro OTC	Campher	1406029-01	3
Euro OTC	Campher	1101029-02	1
Euro OTC	Campher	1303013-02	11
euro/ Sanacorp	Campher	17050602	2
Euro OTC	Campher	821509	1
Euro OTC	Campher	1309019-02	1
Euro OTC	Campher	2803020-01	1
Euro OTC	Campher	1303013-01	5
Fagron	Campher	12G02-N09	1
Fagron	Campher	12D23-N03	1
Fagron	Campher	11K23-N04	1
Fagron	Campher	690442	1
Fagron	Campher	13H23-B40-291888	1
Fagron	Campher	13H23-B40-294116	1
Fagron	Campher	8082014A	1
Fagron	Campher	13h23-b40-294116	1
Fagron	Campher	14G23-B04-296868	1
Fagron	Campher	1309019-02	1
Fagron	Campher	13K28-B04-289340	1
Fagron	Campher	15/18-B11-321658	1
Fagron	Campher	17L01-B03	1
Fagron	Campher	13H23-B04-288376	1
Fagron	Campher	13K28-B04-294937	1
Fagron	Campher	14G23-B04-301878	3
Fagron	Campher	14G23-B04-299202	2
Fagron	Campher	27011	1
Fagron	Campher	825653	1
Fagron	Campher	14G23-B04	2
Fagron	Campher	13K28-B04	1
Fagron	Campher	13H23-B40-296252	1
Fagron	Campher	11H30-N15	1
Fagron	Campher	13K28-B04	2
Fagron	Campher	13K28_B04_294933	1
Fagron	Campher	15097801	1
Fagron	Campher	12B14-N09	1
Galke	Campher	23624	1
Gatt-Koller	Campher	1800202	3
Gehe	Campher	17134702	5
GEHE	Campher	16235408	5
Caelo	Campher	14224303	1
Caelo	Campher	17050605/1140418	1
Klenk	Campher	444A160817	8
Klenk	Campher	444A150721	1
Klenk	Campher	444A100826	1
Klenk	Campher	444A180815	3
Klenk	Campher	444A170224	4
Klenk	Campher	444A150721	1
Klenk	Campher	444A140526	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
L12	Campher	18108901	1
Caelo	Campher	15397705	1
Nachprüfung	Campher	1616E-01221	1
Nachtestung-Verlänger…	Campher	242/17	1
Noweda	Campher	1202021-01	3
Caelo	Campher	14202801	3
Phoenix	Campher	15316811	8
Phoenix	Campher	160209309	1
Phoenix	Campher	3382	1
Caelo	Campher	12054113	1
phönix	Campher	444a160817	1
Phönix Gotha	Campher	206/06	1
Caelo	Campher	2018-05-07-AISe	1
Post-Apotheke 22.01.2…	Campher	11032012	1
Sanacorp	Campher	444A130115	1
Sanacorp	Campher	14310720	2
Sanacorp	Campher	17004306	11
Sanacorp	Campher	18019802	9
Caelo	Campher	15097802	2
Caelo	Campher	18108902	1
Caelo	Campher	18108905	2
Vögele	Campher	2014101206	1
Vögele	Campher	2016114336	1
xxx	Campher	709E-01221	1
apomix	Carbachol	12330703	1
Caelo	Cayennepfeffer, gepulvert (Gew…	13205106	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	614B160818	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	614B120411	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	611B100628	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	614B121010	2
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	614b121024	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	614a120411	1
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	615B130325	3
Klenk	Ceylon-Zimt, feingepulvert	614B121024	4
Kräuter Schulte	China Pai Mu Tan	52783	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	10381906	1
Caelo	Chinarinde, geschn.	15301904	2
Caelo	Chinarinde, geschn.	14009305	1
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Klenk	Chinarinde, geschn.	601B130415	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	7051305	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071104	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147701	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147714	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403506	15
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071101	2
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147706	5
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	10281601	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071106	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147708	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221809	6
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403501	3
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	9106304	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13403513	1
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	15147704	4
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221807	6
Caelo	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221811	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	100804	12
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	81
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	43
Dermapharm	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	1470804	1
Ebert-Jacobi	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	16221804	2
Lieber Leyh	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	1605110096	1
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	2812U03423	1
Nachprüfung	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	13071104	1
Noweda	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	140804	2
Phönix Gotha	Chinolinolsulfat-Kaliumsulfat	120905	10
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	14A09B03	1
Fagron	Chlorhexidindihydrochlorid	14A09-B03-293425	1
Euro OTC	Chromhefe 0,2%	L1311026-01	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281112	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281104	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281118	2
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13142101	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	51981386	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237903	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B141202	1
Caelo	Cimicifugawurzelstock, geschn.	13237901	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B130214	10
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	B130528	2
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B1130528	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	3794377	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B081208	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721b130528	1
Kräuter Schulte	Cimicifugawurzelstock, geschn.	3308M-02176	1
Nachprüfung	Cimicifugawurzelstock, geschn.	10281113	1
Klenk	Cimicifugawurzelstock, geschn.	6721B130528	3
Fagron	Cinchocainhydrochlorid	12F25-N10	1
Phönix	Cinchocainhydrochlorid	13E13-N07	1
Fagron	Cinnarizin	13H01-N07	4
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01-292883	1
Fagron	Cinnarizin	14D09-B01	3
Fagron	Cinnarizin	8D11-N04	1
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Cinnarizin	13I26-N22	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12A03-N03	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	11k04-n17	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12|19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12l19-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12I19-N01	2
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12K08-N02	2
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	13W16-N01	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12L19-N06	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12/19-No1	1
Fagron	Clobetasol-17-propionat 1:10 V…	12/19-N01003637	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	12329103	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13259306	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	14069209	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003902	4
Caelo	Cocainhydrochlorid	18266104	3
Caelo	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353630	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	17003909	1
Caelo	Cocainhydrochlorid	13112102	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	12G23-N13	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	13G03-N08	2
Fagron	Cocainhydrochlorid	14H27-B03	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	15E12-B03	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Cocainhydrochlorid	16B11-B05-323385	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	17E17-B07-335110	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	15-00638	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	17K28-B05-343075	1
Fagron	Cocainhydrochlorid	18J01-B07-353629	1
Gatt-Koller	Cocainhydrochlorid	20172282	1
Macfarlan Smith/Noweda	Cocainhydrochlorid	15224802	2
Caelo	Cocainhydrochlorid	16051402	1
Synopharm	Cocainhydrochlorid	16B11-B05	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350703	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	17160503	3
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187903	5
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187960	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	181817907	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16169805	3
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	14275910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187907	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	15219805	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349708	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187908	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	1427910	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	13I27-N06	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349704	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349707	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	17L22-B03-343752	2
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187906	5
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187902	4
Caesar & Loretz GmbH	Codeinphosphat-Hemihydrat	18187901	1
Euro OTC	Codeinphosphat-Hemihydrat	CP04236	1
Euro/ Sanacorp	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-315564	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	11/19-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	12C05-N01	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13E21-N04	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13C11-N10	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	1615I-01279	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	13/27-N06	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15B17-B99-304623	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-310520	2
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	15F09-B02-314033	1
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	16E17-B05-324109	4
Fagron	Codeinphosphat-Hemihydrat	913I-01279	1
Gehe	Codeinphosphat-Hemihydrat	15350710	3
Merck	Codeinphosphat-Hemihydrat	120765	1
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	16349706	2
Caelo	Codeinphosphat-Hemihydrat	130715	1
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67038	1
Th. Geyer	Codeinphosphat-Hemihydrat	67054	31
Fagron	Coffeincitrat	12C16-N03	1
Caelo	Coffeincitrat	11F21-N05	1
Caelo	Coffeincitrat	13D30-N02	9
Fagron	Coffeincitrat	10c23-n02	1
Fagron	Coffeincitrat	10H02-N02	2
Fagron	Coffeincitrat	2002311282	1
Fagron	Coffeincitrat	12J05-N06	1
Fagron	Coffeincitrat	204311282	1
Fagron	Coffeincitrat	2813E1282	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-No2	1
Fagron	Coffeincitrat	26021401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Coffeincitrat	CCC1205	1
Fagron	Coffeincitrat	13D30-N02	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	CCD-1401	3
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05B03	1
Fagron	Coffeincitrat	11082015A	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-307135	3
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-302746	1
Fagron	Coffeincitrat	13B08N02	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03-318006	13
Fagron	Coffeincitrat	2714E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	15A05-B03	3
Fagron	Coffeincitrat	15a05-b03-318006	1
Fagron	Coffeincitrat	11C29-N04	1
Fagron	Coffeincitrat	3513I-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	4213U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	5013U01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3314E-01282	1
Fagron	Coffeincitrat	3914U-01282	1
Fargon	Coffeincitrat	12J05-N06	4
Fargon/Phoenix	Coffeincitrat	15A05-B03-302746	13
Fgron	Coffeincitrat	2013Q-01282	1
Gehe	Coffeincitrat	13B08-N02	3
Noweda	Coffeincitrat	CCC-1101	1
Rondell Apotheke	Coffeincitrat	15A05-B03-307309	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1012025-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1602019-02	5
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1608002-01	15
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1508032-01	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1701053-01	11
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	150803201	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1707027-01	17
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1801038-01	4
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1802014-01	17
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1906009-02	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	170153-01	5
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1806003-01	28
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1906009-01	4
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1901050-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1502021-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1210051-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1602019-01	2
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	L1403012-01	1
Euro OTC	Colecalciferol-Trockenkonzentrat	1806003-02	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136504	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136506	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136507	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	1213650	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	13360204	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	15158001	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	15158001	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	15372603	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	16344604	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	15207601	1
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136501	2
Caelo	Curcumawurzelstock, geschn.	12136503	2
Galke	Curcumawurzelstock, geschn.	20184	1
Galke	Curcumawurzelstock, geschn.	23123	1
Klenk	Curcumawurzelstock, geschn.	6741B121030	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4638	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4639	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R4640	1
Falcento	D-(+)-Mannose	R-4641	1
Giusto Faravelli	D-(+)-Mannose	161004/1710215001	1
Klenk	Damianablätter, geschn.	12064101	1
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330402	7
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330403	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330401	5
Caelo	Damianablätter, geschn.	12064103	3
Caelo	Damianablätter, geschn.	11026607	2
Caelo	Damianablätter, geschn.	12330407	2
Klenk	Damianablätter, geschn.	A130206	2
Klenk	Damianablätter, geschn.	1990A130206	1
Noweda	Damianablätter, geschn.	200151	1
Redwood	Damianablätter, geschn.	216451	1
Euro OTC	Desoxycholsäure	1305051-01	1
Fagron	Desoxycholsäure	13J21-N14	1
Gehe	Desoxycholsäure	2012060253	1
GEHE 21.10.2014	Desoxycholsäure	13F13-N06	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung (...	12K06-N09	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung (...	11g08-n02	1
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung (...	12e30-n16	2
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung (...	12C20-N03	4
Fagron	Dexamethason 1:10 Verreibung (...	12L19-N06	1
Caelo	Dexamfetaminsulfat	C9H13N14	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	11F29-N01	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B09-B02-339690	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B09-B02-339689	4
Fagron	Dexamfetaminsulfat	B50-3632406	2
Fagron	Dexamfetaminsulfat	F02-3705003	2
Fagron	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04-313861	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	19D12-B50-363247	6
Fagron	Dexamfetaminsulfat	16F09-B02-328352	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B019-B02-339689	1
Fagron	Dexamfetaminsulfat	17B09-B02	2
Fagron	Dexamfetaminsulfat	19D12-B50	2
Fagron	Dexamfetaminsulfat	19D12-B50-363246	2
Fargon/Gehe	Dexamfetaminsulfat	15H06-B04	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142503	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12142508	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267603	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267604	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13267608	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295903	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16106202	5
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07-322054	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	18115205	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295905	4
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15295907	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16106203	4
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	17097508	2
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	18115202	3
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	19D15-B02-363307	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	12G05-N01	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	13H19-N08	3
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14D08-B06	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-317257	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18-B07-323388	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	15F18B07	2
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16I27-B03-332122	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16-00326	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	16I27-B03	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	17G04-B02-342861	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	17G04-B02	1
Fagron	Dihydrocodeinhydrogentartrat	14K26-B04-310974	1
Caelo	Dihydrocodeinhydrogentartrat	17097502	2
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	70729	4
Hedinger	Dihydrocodeinhydrogentartrat	70162	4
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	59819	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67052	10
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	20170808-03065	1
Th. Geyer	Dihydrocodeinhydrogentartrat	67035	2
Akazie	Dillfrüchte	20.09.2015	1
Caelo	Dillfrüchte	12289901	1
Caelo	Dillfrüchte	12038302	2
Caelo	Dillfrüchte	12342901	2
Caelo	Dillfrüchte	12342904	7
Caelo	Dillfrüchte	12342903	1
Caelo	Dillfrüchte	12342908	2
Caelo	Dillfrüchte	12038304	4
Caelo	Dillfrüchte	9189003	1
Caelo	Dillfrüchte	16040406	1
Caelo	Dillfrüchte	12342906	2
Galke	Dillfrüchte	22422	4
Hepart AG	Dillfrüchte	L30057kbA	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A-120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A120312	8
Klenk	Dillfrüchte	A120312	1
Klenk	Dillfrüchte	2680A121211	3
Klenk	Dillfrüchte	2680a120312	1
Kräuter Schulte	Dillfrüchte	6363	1
Caelo	Dillfrüchte	16348702	2
Caelo	Dillfrüchte	16348707	1
Caelo	Dillfrüchte	12342909	5
Wolf	Dillfrüchte	E-501	1
Wolf	Dillfrüchte	L30057	5
Wolf	Dillfrüchte	23622	6
Bombastus	Dillspitzen, geschn.	50836505	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	11295109	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007601	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007605	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	15178603	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007602	1
Caelo	Dillspitzen, geschn.	13007608	1
Klenk	Dillspitzen, geschn.	3531B110726	1
Dr. Behr	Dimercaptobernsteinsäure	WE14020002	1
Klenk	Diptamwurzel, geschn.	6271B140708	1
Caelo	Dostenkraut	12360904	1
Caelo	Dostenkraut	11340705	1
Caelo	Dostenkraut	11340708	1
Caelo	Dostenkraut	11340709	1
Caelo	Dostenkraut	12360901	6
Caelo	Dostenkraut	11340703	2
Caelo	Dostenkraut	12360902	3
Klenk	Dostenkraut	4221A120315	2
Falcento	D-Ribose	201206712	2
Falcento	D-Ribose	201209702	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Falcento	D-Ribose	JXCZSJ14-D-010	1
Unisan	D-Ribose	JXCZSJ13D-013	2
Fagron	Drofeninhydrochlorid	12D04-N03	1
Fagron	Drofeninhydrochlorid	11J24-N01	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eberraute, geschn.	2091305	1
Klenk	Eberraute, geschn.	21081301	1
Klenk	Eberraute, geschn.	26011403	1
Nachprüfung	Eberraute, geschn.	3451A070919	1
Noweda	Eberraute, geschn.	3451A120312	19
Caelo	Eberwurzel	23071203	1
Caelo	Eberwurzel	12144804	1
Caelo	Eberwurzel	13130303	1
Caelo	Eberwurzel	13033501	1
Caelo	Eberwurzel	25111306	1
Caelo	Eberwurzel	14347401	1
Caelo	Eberwurzel	13130301	6
Caelo	Eberwurzel	13130304	1
Caelo	Eberwurzel	12232803	1
Hepart AG	Eberwurzel	B120726	1
Klenk	Eberwurzel	12097301	1
Klenk	Eberwurzel	B110831	1
Klenk	Eberwurzel	6194b110831	1
Klenk	Eberwurzel	6194B110831	1
Klenk	Eberwurzel	6191B120726	3
Klenk	Eberwurzel	69191B120726	1
Nachprüfung	Eberwurzel	2812U02133	1
Noweda	Eberwurzel	12163702	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	13386908	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	12343102	1
Caelo	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	12343103-3466312121	1
Klenk	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	1781B110706	1
Kenk / Phoenix	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	1781B110826	1
Sanacorp	Echtes Goldrutenkraut, geschn.	12343103	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	10375707	2
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	24101201	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265102	9
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	7011301	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	2401311647	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	22041303	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265104	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	14019202	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	15029906	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265103	5
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	10375702	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369002	3
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369006	5
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369007	3
Caesar&loretz,Phoenix	Echtes Labkraut, geschn.	14019206	1
Caesar&loretz,Phoenix	Echtes Labkraut, geschn.	14019215	1
Fagron	Echtes Labkraut, geschn.	12369004	2
Galke	Echtes Labkraut, geschn.	21942	2
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	12369001	3
Klenk	Echtes Labkraut, geschn.	3921B12030	1
Klenk	Echtes Labkraut, geschn.	3921C130226	1
Caelo	Echtes Labkraut, geschn.	11265106	3
Sanacorp	Echtes Labkraut, geschn.	11265109	1
Sanacorp	Echtes Labkraut, geschn.	12369003	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Econazolnitrat	ECN140301	1
Fagron	Econazolnitrat	11K07-N03	1
Fagron	Econazolnitrat	13D22-N06	1
Fagron	Econazolnitrat	11F09-N16	1
Fagron	Econazolnitrat	12F18-N05	1
Fagron	Econazolnitrat	14G22-B07-306926	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	23121305	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	8061205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11101205	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	15101203	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	20111211	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	4011301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	11229505	5
Caelo	Efeublätter, geschn.	2031301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225603	2
Caelo	Efeublätter, geschn.	11041303	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225602	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	27111301	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	10011401	1
Caesar & Loretz/ Nowe-da	Efeublätter, geschn.	12225606	5
Gehe	Efeublätter, geschn.	2061B080402	1
Klenk	Efeublätter, geschn.	B130118	1
Phönix	Efeublätter, geschn.	11101102	1
Caelo	Efeublätter, geschn.	12225605	5
A.H. 27.05.13 ek: 6,75EUR	Ehrenpreiskraut, geschn.	274239	1
Anzag ek: 4,88EUR 26.09...	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C120321	10
Aurica/Phönix	Ehrenpreiskraut, geschn.	520708362	1
Bahnhof-Apotheke	Ehrenpreiskraut, geschn.	4-121002	1
Bombastus	Ehrenpreiskraut, geschn.	274238	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	12162503	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	11265503	5
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	11265502	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c111011	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	3051306	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	12162504	13
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	11061305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	28061303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	3091305	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	13166701	3
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	14111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	20111303	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	1216504	1
Caelo	Ehrenpreiskraut, geschn.	12162505	2
Finze	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661B080915	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661A090318	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661B110916	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C120802	13
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C130226	27
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	C120321	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	C130226	5
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C13026	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C131104	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C111011	13
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661B101011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C130226-32743106	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c130226-34343111	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C2004	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661C-111011	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661B110121	2
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	6661C130226	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c120802	1
Klenk	Ehrenpreiskraut, geschn.	4661c120321	1
Phönix	Ehrenpreiskraut, geschn.	13089201	4
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328202	3
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328206	3
Caelo	Eibischblätter, geschn.	13199604	4
Caelo	Eibischblätter, geschn.	12328207	2
Bombastus	Eibischwurzel, geschält	273458	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	26091201	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101907	7
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	6071A130116	10
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12147311	7
Caelo	Eibischwurzel, geschält	13057103	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	12368906	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	15104503	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101905	1
Caelo	Eibischwurzel, geschält	11101804	1
Gehe	Eibischwurzel, geschält	6071A120306	2
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A130612	4
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6074B100416	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A120314	10
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	A130408	3
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071A-120314	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	130116	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071a130408	1
Klenk	Eibischwurzel, geschält	6071B091207	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071a120314	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	2090413	1
Phönix	Eibischwurzel, geschält	6071A130408	14
Bombastus	Eibischwurzel, ungeschält	270467	1
Bombastus	Eibischwurzel, ungeschält	276741	1
Caelo	Eibischwurzel, ungeschält	270114	1
Caelo	Eichenrinde, gepulvert	10261513	1
Anzag 26.10.12 2.36EUR	Eichenrinde, geschn.	10348616	6
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351202	5
Bahnhof-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	17-121106	1
Berkel AHK	Eichenrinde, geschn.	13360310	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	272704	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	265717	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274392	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	274611	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	279525	2
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	229090	1
Bombastus	Eichenrinde, geschn.	286297	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314908	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348612	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	22081204	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348615	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	7021302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	19032013	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	3041301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351201	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351203	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10238612	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	16081305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	26081302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	5091302	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14111316	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	161212	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	41109-4-P	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	1135121o	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	123test	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360301	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	1081401	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	280814A	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360304	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360311	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360309	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10061504	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146104	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146103	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314904	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314904	4
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314906	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314912	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	501919	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	18014702	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	19133902	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	18014701	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314903	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146109	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348613	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351210	8
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207-3384310110	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360305	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360308	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	14277004	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146105	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314910	6
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360312	5
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146101	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15146102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	10348605	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	16305701	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314901	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314911	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221102	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	9357419	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221101	9
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360303	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360306	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	15314905	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221104	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351205	3
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351208	3
Euro OTC	Eichenrinde, geschn.		1
Galke	Eichenrinde, geschn.	17824	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
GEHE 10.03.2014	Eichenrinde, geschn.	761A11816	1
Gutenberg-Apotheke	Eichenrinde, geschn.	11351206	13
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351209	10
Klenk	Eichenrinde, geschn.	C-280513-2	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A090420	1
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	10
Noweda	Eichenrinde, geschn.	10348617	8
Caelo	Eichenrinde, geschn.	11351207	11
Klenk	Eichenrinde, geschn.	761A110816	1
Caelo	Eichenrinde, geschn.	12221105	2
Caelo	Eichenrinde, geschn.	13360302	6
Phönix	Eichenrinde, geschn.	10348609	2
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	12175908	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	1512210007	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	10354412	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	12175906	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	10354404	1
Caelo	Eisen(III)-sulfat-Hydrat	10354415	1
an	Eisenkraut, geschn.	12383007	1
Aurica	Eisenkraut, geschn.	521305668	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031106	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031108	5
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031103	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031110	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	19111205	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12187601	15
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12178601	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188203	6
Caelo	Eisenkraut, geschn.	4651b120611	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151001	18
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383002	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	6111301	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12383005	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13351401	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	15012405	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	11031105	2
Caelo	Eisenkraut, geschn.	12188202	14
Caelo	Eisenkraut, geschn.	2x12188202	1
Caelo	Eisenkraut, geschn.	13151003	5
Gehe	Eisenkraut, geschn.	4651B110310	2
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651A070828	3
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4654B120611	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	A130923	1
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B130611	2
Klenk	Eisenkraut, geschn.	4651B120611	17
Caelo	Eisenkraut, geschn.	110031110	1
-	Enzianwurzel, gepulvert	130063	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	15011403	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	14215601	1
Caelo	Enzianwurzel, gepulvert	12007106	1
an	Enzianwurzel, geschn.	6311b130305	1
Anzag EK7,91 08.08.12	Enzianwurzel, geschn.	10263407	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263404	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	10263411	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	30011301	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	19071304	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	Int.Ch:313091	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244608	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	6311B130305	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	13156102	1
Caelo	Enzianwurzel, geschn.	12244607	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Enzianwurzel, geschn.	12244603	2
Galke	Enzianwurzel, geschn.	19192	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B130205	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311B140704	1
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311A120723	3
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	6311a120723	2
Klenk	Enzianwurzel, geschn.	1911E-02142	1
kräuter schulte	Enzianwurzel, geschn.	52348	1
Phoenix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120104	1
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	269197	2
Phönix	Enzianwurzel, geschn.	6311B120315	8
Richter	Enzianwurzel, geschn.	P200907	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	11117909	1
Caelo	Erdbeerblätter, geschn.	5122013c	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031B110224	2
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	B120925	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Erdbeerblätter, geschn.	2031A130430	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101406	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101410	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101411	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101413	3
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	31081201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	7111201	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202902	11
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	13202905	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103408	5
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103405	7
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	11101408	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103404	2
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	12103407	6
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	1320902	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	72878477	1
Caelo	Erdrauchkraut, geschn.	8312901	1
Gehe	Erdrauchkraut, geschn.	12103402	2
Kenk / Phoenix	Erdrauchkraut, geschn.	3881B111013	2
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	B120410	1
Klenk	Erdrauchkraut, geschn.	3881B100127	1
apomix	Ergotamintartrat	15L01-B02	1
Fagron	Ergotamintartrat	15B16-B05-308417	1
Fagron	Ergotamintartrat	15L01-B02-341852	1
Fagron	Ergotamintartrat	18D05-B01-358419	2
Fagron	Ergotamintartrat	18D05-B01-36779	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225504	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225502	1
Caelo	Eschenblätter, geschn.	12225505	2
Klenk	Eschenblätter, geschn.	5111A-01491	1
Fagron	Ethylhydrogenfumarat-Magnesium	14H27-B04-299502	6
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	12225203	3
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B120419	6
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	9346811	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	12225202	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	122250204	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	12225206	1
Caelo	Eucalyptusblätter, geschn.	11307708	2
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	B120419	1
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	B130306	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B130306	4
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011b130306	1
Klenk	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B130306-35294110	1
VDL	Eucalyptusblätter, geschn.	2011B110801	4

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	268407	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	270733	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	273926	1
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	275998	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	281284	2
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	278599	3
Bombastus	Faulbaumrinde, geschn.	238812	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11254001	2
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	11340801	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12185901	10
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	10061301	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186006	8
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	13203008	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	6011402	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	14163102	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	eztetdt	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186001	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186005	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	1286003	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186002	16
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	121860006	1
Caesar&loretz,Phoenix	Faulbaumrinde, geschn.	14163104	1
Finze	Faulbaumrinde, geschn.	249091	1
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254003	2
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254004	4
Gehe	Faulbaumrinde, geschn.	11254006	4
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B110412	4
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	6621B110412	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B130306	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-090903	1
Klenk	Faulbaumrinde, geschn.	661B-110412	1
Caelo	Faulbaumrinde, geschn.	12186004	11
Fagron	Fentanylcitrat	17L14-B04-525660	1
Fagron	Fentanylcitrat	20100911-1	1
Fagron	Fentanylcitrat	10H20-N02	1
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525231	1
Fagron	Fentanylcitrat	18B12-B06	1
Fagron	Fentanylcitrat	16J06-B03-525432	1
Fagron	Fentanylcitrat	18L27-B03-525914	2
Fagron	Fentanylcitrat	14Jo3-B06-525002	1
Fagron	Fentanylcitrat	14J03-B06-525002	1
Fagron	Fentanylcitrat	19D09-B04-525979	1
Fagron	Fentanylcitrat	18L27-B03-525913	1
Fagron	Fentanylcitrat	19K21-F025	1
Fagron	Fentanylcitrat	17L14-B04-525639	1
Fagron	Fentanylcitrat	16E26-B01-525232	1
Fargon/Gehe	Fentanylcitrat	21A19-K01	1
Audor Pharma	Flohsamen	15190313	2
Bahnhof-Apotheke	Flohsamen	3-121005	1
Caelo	Flohsamen	10291205	1
Caelo	Flohsamen	12140301	7
Caelo	Flohsamen	10291206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Flohsamen	12185504	10
Caelo	Flohsamen	10291204	1
Caelo	Flohsamen	12185509	5
Caelo	Flohsamen	12185508	4
Caelo	Flohsamen	12276510	1
Caelo	Flohsamen	13305904	2
Caelo	Flohsamen	13305903	1
Caelo	Flohsamen	13305906	2
Caelo	Flohsamen	13305910	4
Caelo	Flohsamen	10061503	1
Caelo	Flohsamen	15190304	3
Caelo	Flohsamen	10291207	6
Caelo	Flohsamen	13234310	3
Caelo	Flohsamen	12185503	3
Caelo	Flohsamen	13234309	1
Caelo	Flohsamen	7380a120911	1
Caelo	Flohsamen	11185811	4
Caelo	Flohsamen	15190303	4
Caelo	Flohsamen	11185803	1
Caelo	Flohsamen	13305907	5
Caelo	Flohsamen	15190306	2
Caelo	Flohsamen	15321007	1
Caelo	Flohsamen	12185502	1
Caesar/Noweda	Flohsamen	11185817	3
Caesar/Noweda	Flohsamen	12276501	3
Galke	Flohsamen	20968	2
Galke	Flohsamen	22989	7
Klenk	Flohsamen	7380A150520	7
Klenk	Flohsamen	7560a120330	1
Klenk	Flohsamen	A120911	1
Klenk	Flohsamen	A120109	1
Klenk	Flohsamen	A130128	1
Klenk	Flohsamen	7560A130418	1
Klenk	Flohsamen	7380A150929	4
Klenk	Flohsamen	7380A161018	2
Klenk	Flohsamen	7380A110317	1
Klenk	Flohsamen	7380A111018	1
Klenk	Flohsamen	7380A130128	6
Klenk	Flohsamen	7380A120109	24
Klenk	Flohsamen	7380a111018	1
Klenk	Flohsamen	7380a120109	3
Klenk	Flohsamen	7380A120911	16
Klenk	Flohsamen	7560A140203	1
Alfred Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	20921	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141105	3
Anzag ek: 6,39 11,09...	Frauenmantelkraut, geschn.	11182806	6
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	279070	5
Bahnhof-Apotheke	Frauenmantelkraut, geschn.	17-121107	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	272021	5
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	276173	3
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	278889	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	282032	2
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	14066007	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	521203995	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	266404	1
Bombastus	Frauenmantelkraut, geschn.	231013B	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1100912	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11002906	5
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182801	3
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182804	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1406211616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182807	2
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	21081203	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182805	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11063605	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	11182808	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153301	3
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	8121201	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153303	7
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153305	25
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153307	3
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12342901	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	5041301	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	125306	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	H-040513-2	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103	36
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	2081304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	intch:318080	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	3613M01616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13091304	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141106	8
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	9011405	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	27011401	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	14066002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	14066008	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	15147002	2
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1118206	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1213309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1215305	2
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	131411002	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141102	6
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	5013I1616	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141101	7
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	1215309	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103-3382319003	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103-3400310161	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141103-3456311103	1
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	13141106-3545412081	1
Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	21141	1
Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	22291	1
Galke	Frauenmantelkraut, geschn.	19835	1
Gehe	Frauenmantelkraut, geschn.	1341102	1
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501C121105	4
Hepart AG	Frauenmantelkraut, geschn.	21963	3
Hepart AG	Frauenmantelkraut, geschn.	B-698kbA	1
Ichtyol/Phönix	Frauenmantelkraut, geschn.	13141107	3
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501B100428	1
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501B090417	1
Klenk	Frauenmantelkraut, geschn.	3501A110301	3
Noweda	Frauenmantelkraut, geschn.	12153302	13
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	14066003	1
Sanacorp	Frauenmantelkraut, geschn.	12153309	14
Caelo	Frauenmantelkraut, geschn.	12153306	5
Fagron	Frauenmantelkraut, geschn.	11182802	1
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	E-822	1
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	B-698	2
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	23187	4
Wolf	Frauenmantelkraut, geschn.	p931	1
Fagron	Fuchsin	12A03-N06	1
Fagron	Fuchsin	12F28-N02	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Fuchsin	12G18-N01	1
Fagron	Fuchsin	13H23-M04	2
Fagron	Fuchsin	13A30-N05	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Galgantwurzelstock	12330305	1
Caelo	Galgantwurzelstock	11375904	1
Caelo	Galgantwurzelstock	12330306	2
Caelo	Galgantwurzelstock	15128008	1
Caelo	Galgantwurzelstock	16196901	1
Caelo	Galgantwurzelstock	4056371	1
Caelo	Galgantwurzelstock	94614429	1
Caelo	Galgantwurzelstock	16196904	1
Caelo	Galgantwurzelstock	12125004	2
Caelo	Galgantwurzelstock	1215004	1
Caelo	Galgantwurzelstock	12330303	1
Caelo	Galgantwurzelstock	15045701	1
Caelo	Gänseblümchen	11103201	2
Caelo	Gänseblümchen	11068308	1
Caelo	Gänseblümchen	1210a120215	2
Caelo	Gänseblümchen	12133703	1
Caelo	Gänseblümchen	12133704	1
Caelo	Gänseblümchen	12133705	1
Caelo	Gänseblümchen	11103203	2
Hepart AG	Gänseblümchen	A130307	1
Kenk / Phoenix	Gänseblümchen	1210A130307	4
Klenk	Gänseblümchen	A130705	1
Klenk	Gänseblümchen	1210A110223	1
Klenk	Gänseblümchen	1210A120215	4
Klenk	Gänseblümchen	1210a071301	1
-	Gänsefingerkraut, geschn.	711M-01619	1
-	Gänsefingerkraut, geschn.	130849	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	20081202	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	8111204	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11016407	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328109	13
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328110	1
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328105	7
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11328112	2
Caelo	Gänsefingerkraut, geschn.	11016404	1
Galke	Gänsefingerkraut, geschn.	12891	2
Gehe	Gänsefingerkraut, geschn.	11328101	1
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	3551A110913	1
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	H-280513-3	1
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	A110913	2
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	3551A130903	1
Phönix	Gänsefingerkraut, geschn.	11328107	7
Klenk	Gänsefingerkraut, geschn.	11328103	4
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	11307903	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	11175104	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	11307901	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017907	3
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017914	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017913	2
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343303	6
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343302	4
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	5122013e	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343305	3
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12343308	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Geißrautenkraut, geschn.	8378	2
Klenk	Geißrautenkraut, geschn.	3901C110905	1
Klenk	Geißrautenkraut, geschn.	3901B140801	1
Caelo	Geißrautenkraut, geschn.	12017912	1
Sanacorp	Geißrautenkraut, geschn.	12017911	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	288629	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	262792	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	277130	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	282221	2
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	28221	1
Bombastus	Gelbwurz, javanisch, geschn.	284242	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	25041313	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319201	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	13262907	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	14309503	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	15120202	3
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	16094101	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	14017706	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	11182903	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	17042002	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319206	2
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	17042003	1
Caelo	Gelbwurz, javanisch, geschn.	12319206	2
Galke	Gelbwurz, javanisch, geschn.	15540	1
Galke	Gelbwurz, javanisch, geschn.	15540	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, geschn.	6731B160426	1
Kenk / Phoenix	Gelbwurz, javanisch, geschn.	6731B130117	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, geschn.	B130117	1
Klenk	Gelbwurz, javanisch, geschn.	6731B150630	1
Noweda	Gelbwurz, javanisch, geschn.	6731B180412	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	11265902	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	11265903	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	12157202	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	M-220413-2	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	12157207	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	12157208	1
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	10213213	2
Caelo	Getrocknetes Magnesiumsulfat	11265908	2
Caelo	Gewürznelken	5398872	1
Caelo	Gewürznelken	12095802	1
Caelo	Gewürznelken	11233305	1
Caelo	Gewürznelken	12095807	5
Caelo	Gewürznelken	12095806	2
Caelo	Gewürznelken	12266505	1
Caelo	Gewürznelken	13371309	1
Caelo	Gewürznelken	16207802	1
Caelo	Gewürznelken	14057602	1
Klenk	Gewürznelken	1260A110608	5
Klenk	Gewürznelken	1260A100617	2
Klenk	Gewürznelken	1260A101223	1
Klenk	Gewürznelken	A120328	1
Klenk	Gewürznelken	1260A120328	6
Klenk	Gewürznelken	1260A130903	3
Klenk	Gewürznelken	1260A150304	2
Caelo	Gewürznelken, gepulvert (Gewürz)	14180001	1
Caelo	Gewürznelken, gepulvert (Gewürz)	12355303	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12151709	2
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	15077407	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340907	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340904	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	13340906	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	12373604	1
Caelo	Ginkgoblätter, geschn.	15077410	1
Nachprüfung	Ginkgoblätter, geschn.	2461A100429	11
Bombastus	Ginsengwurzel	13150903	1
Caelo	Ginsengwurzel	13341001	1
Caelo	Ginsengwurzel	12080218	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343103	17
Anzag 17.04.13 ek: 2,...	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110816	2
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	521201267	1
Aurica	Goldrutenkraut, geschn.	224133	1
Bomba/AHD	Goldrutenkraut, geschn.	279526	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	261756	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271459	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	270047	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	271460	1
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	278697	2
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	209974	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	314050-1-p	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11207010	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	15061203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	265283	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280301	4
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	17091203	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280308	9
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	20111209	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	112080308	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319002	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	28051302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	6081302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343104	5
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4091302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343102	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14112012	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	27121302	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4021405	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343109	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386903	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	13386901	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	14018404	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	2656153	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343105	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280309	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12336801	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319007	21
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319006	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319004	10
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	4113A-01684	1
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	11280310	6
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343106	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Goldrutenkraut, geschn.	11207014	3
Galke	Goldrutenkraut, geschn.	21079	2
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11207011	1
Gehe	Goldrutenkraut, geschn.	11280311	2
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12343101	3
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	A110209	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A-110816	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A100414	1
Klenk	Goldrutenkraut, geschn.	4521A110209	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Noweda	Goldrutenkraut, geschn.	11280306	3
Caelo	Goldrutenkraut, geschn.	12319003	22
Bombastus	Goldrutenkraut, geschn.	274290	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352001	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	4011M-01778	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352008	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	8041401	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136708	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	10353102	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352010	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	14008203	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136710	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136706	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	16136705	1
Caelo	Guajakholz, geschn.	11352012	1
sana 09.12.14 3,75	Guajakholz, geschn.	13343802	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11052315	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11052314	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374611	2
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374615	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374606	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374602	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11374609	1
Caelo	Gundelrebenkraut, geschn.	11052318	2
Gutenberg-Apotheke	Gundelrebenkraut, geschn.	11374610	3
Klenk	Gundelrebenkraut, geschn.	3991B110304	1
Klenk	Gundelrebenkraut, geschn.	3991B130502	2
Phönix	Gundelrebenkraut, geschn.	11374608	1
Richter	Gundelrebenkraut, geschn.	s99/09	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280008	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280014	1
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280012	2
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280015	3
Caelo	Haferstroh, geschn.	11280017	2
Noweda	Haferstroh, geschn.	11280003	1
Aurica	Hagebutten	521201801	1
Caelo	Hagebutten	307211542	1
Caelo	Hagebutten	16111201	1
Caelo	Hagebutten	19111204	1
Caelo	Hagebutten	12064207	2
Caelo	Hagebutten	1512211542	1
Caelo	Hagebutten	12064210	3
Caelo	Hagebutten	2103311542	1
Caelo	Hagebutten	12064209	4
Caelo	Hagebutten	12029011	1
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	13048704	1
Caelo	Hagebutten	13048704	3
Caelo	Hagebutten	12029008	1
Caelo	Hagebutten	12064210	2
Caelo	Hagebutten	12064212	3
Caelo	Hagebutten	12064201	1
Caelo	Hagebutten	12064209	1
Caelo	Hagebutten	12064213	1
Caelo	Hagebutten	13048703	1
Caelo	Hagebutten	12064202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hagebutten	12064207	3
Caelo	Hagebutten	13048701	2
Caelo	Hagebutten	114Q-01542	1
Caelo	Hagebutten	13097405	1
Caelo	Hagebutten	12064212	2
Klenk	Hagebutten	B111019	1
Klenk	Hagebutten	A120719	1
Klenk	Hagebutten	B130523	1
Klenk	Hagebutten	A120904	1
Klenk	Hagebutten	2841B081210	1
Klenk	Hagebutten	2841B111019	3
Klenk	Hagebutten	3613M-01542	1
Klenk	Hagebutten	2851A120904	1
Phönix	Hagebutten	10281021	1
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Phönix	Hagebutten	2841B130523	1
Caelo	Hagebutten	12064202	1
Caelo	Hagebutten	12064206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12064207	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	275394	2
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	283458	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	257166	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	277431	3
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	285184	1
Bombastus	Hagebuttenschalen, geschn.	231013A	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	15061210	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	25061203	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301405	2
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	10101206	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301401	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	7031305	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12288301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12357501	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12357505	6
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	5091301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12357504	2
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	9121301	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	14050704	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	14050705	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A120904konv.	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	10157309	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	13317805	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301403	2
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	13317801	2
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12357502	3
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A150310	4
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A101119	3
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2841B111019	2
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A120102	5
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A120904	2
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	A120904	3
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	2851A-110202	1
Klenk	Hagebuttenschalen, geschn.	3613M-01543	1
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	11301407	12
Caelo	Hagebuttenschalen, geschn.	12288302	7
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	10102915	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12165805	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12164802	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	14356103	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	30287394	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269904	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269902	2
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	12164804	1
Euro OTC	Hamamelisblätter, geschn.	12164805	1
Klenk	Hamamelisblätter, geschn.	B110214	1
Klenk	Hamamelisblätter, geschn.	2051B110214	1
Caelo	Hamamelisblätter, geschn.	13269905	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	12361301	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123701	1
Caelo	Hamamelisrinde, geschn.	13123703	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	71035467	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, geschn.	274421	1
Bombastus	Hauhechelwurzel, geschn.	272831	2
Bombastus	Hauhechelwurzel, geschn.	283708	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	11247302	2
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	11103105	2
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	6101201	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	20111213	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	21011306	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330001	14
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	1233001	2
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	Int.Ch:212150	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330005	5
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	15101313	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	4021406	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330002	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	12330003	2
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	1230004	1
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	72439069	1
Caesar/Noweda	Hauhechelwurzel, geschn.	71015/3	2
Galke	Hauhechelwurzel, geschn.	12700	1
Hepart AG	Hauhechelwurzel, geschn.	B130404	3
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B101216	2
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	4296345	1
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	B111110	1
Klenk	Hauhechelwurzel, geschn.	6411B130404	2
Caelo	Hauhechelwurzel, geschn.	11103107	2
Caelo	Heideblüten, gerebelt	10270516	1
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014204	5
Caelo	Heideblüten, gerebelt	13014206	1
Klenk	Heideblüten, gerebelt	13014202	1
Alliance	Heidekraut, geschn.	255389	1
Bombastus	Heidekraut, geschn.	278314	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	28061201	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	9291512	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	19111203	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	11011209	3
Caelo	Heidekraut, geschn.	11102901	1
Caelo	Heidekraut, geschn.	13367502	1
Caesar/Noweda	Heidekraut, geschn.	4911I-03224	1
Nachprüfung	Heidekraut, geschn.	5110A03224	1
Bombastus	Heidelbeerblätter, geschn.	272176	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009904	3
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	9367603	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	23111201	1
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140206	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	3091302	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009907	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140201	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009901	3
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	13009903	4
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	1300907	1
Klenk	Heidelbeerblätter, geschn.	4042013	1
Klenk	Heidelbeerblätter, geschn.	2191N110516	5
Klenk	Heidelbeerblätter, geschn.	N110516	1
Sanacorp	Heidelbeerblätter, geschn.	2191A130410	2
Caelo	Heidelbeerblätter, geschn.	12140204	4
Anzag	Heidelbeeren, getrocknete	2910N120921	2
Cae	Heidelbeeren, getrocknete	212172	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	13130504	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	12183701	2
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	26061301	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10265601	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	18101307	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	13130501	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10273708	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10273709	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10265603	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	10273711	1
Caelo	Heidelbeeren, getrocknete	12183704	4
Fiebig 05.11.12 ek:9....	Heidelbeeren, getrocknete	2910A120410	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910N110304	5
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2010N110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910A090717	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910N130131	11
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	N130131	2
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	N121022	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910n130131	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	910N130131	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910n110304	1
Klenk	Heidelbeeren, getrocknete	2910N121022	7
Caelo	Hennablätterpulver	12122301	2
Caelo	Hennablätterpulver	12122310	3
Caelo	Hennablätterpulver	13262803	2
Caelo	Hennablätterpulver	12267311	1
Klenk	Hennablätterpulver	20747A111004	1
Klenk	Hennablätterpulver	2074A111004	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	5061203	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12376403	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12376408	2
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	12376407	1
Caelo	Herzgespannkraut, geschn.	11293004	1
Gehe	Herzgespannkraut, geschn.	12231502	3
Klenk	Herzgespannkraut, geschn.	4071A-100707	1
Phönix	Herzgespannkraut, geschn.	12231503	2
Bahnhof-Apotheke	Heublume	13-121105	1
Caelo	Heublume	11099912	1
Caelo	Heublume	25101202	1
Caelo	Heublume	11099914	1
Caelo	Heublume	11099916	1
Caelo	Heublume	11099909	1
Caelo	Heublume	12317102	3
Caelo	Heublume	1231702	1
Caelo	Heublume	12317108	3
Caelo	Heublume	12317107	14
Caelo	Heublume	13097302	9
Caelo	Heublume	12317110	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Heublume	13099205	1
Caelo	Heublume	14121301	1
Caelo	Heublume	13097301	1
Caelo	Heublume	11099902	1
Caelo	Heublume	12317104	10
Caelo	Heublume	3713E-01459	1
Caelo	Heublume	3713F-01459	1
Caelo	Heublume	12317101	8
Caelo	Heublume	12371707	1
Galke	Heublume	21926	1
Klenk	Heublume	A130304	1
Klenk	Heublume	10192103	1
Klenk	Heublume	1400A120116	1
Nachprüfung	Heublume	1911E01459	1
Caelo	Heublume	11099915	1
an	Hibiscusblüten	14018101	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	4
Caelo	Hibiscusblüten	11036504	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036512	1
Caelo	Hibiscusblüten	7121301	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267507	2
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	3
Caelo	Hibiscusblüten	12007306	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036509	2
Caelo	Hibiscusblüten	12267503	2
Caelo	Hibiscusblüten	12267501	3
Caelo	Hibiscusblüten	12267502	3
Caelo	Hibiscusblüten	12267504	1
Caelo	Hibiscusblüten	12267504-3428311150	1
Caelo	Hibiscusblüten	11036511	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	B130205	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B-110519	1
Klenk	Hibiscusblüten	1431B131015	2
Klenk	Hibiscusblüten	1431B111122	1
Sanacorp	Hibiscusblüten	12267508	2
vedono	Hibiscusblüten	12007313	1
-	Himbeerblätter, geschn.	130849	1
Alfred Galke	Himbeerblätter, geschn.	19851	1
an	Himbeerblätter, geschn.	13086708	1
Anzag	Himbeerblätter, geschn.	2291A120806	2
Anzag	Himbeerblätter, geschn.	12103107	11
Anzag ek:3,00EUR 11.09.12	Himbeerblätter, geschn.	12103105	18
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1236705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136412	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120507	5
Bahnhof-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	17-120917	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	274507	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	279686	3
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273668	2
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	269870	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	273778	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	272898	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	248586	1
Bombastus	Himbeerblätter, geschn.	267122	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1310603	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013407	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	307211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013411	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9081205	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	22081201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	25091201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2909211511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9101204	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18101203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103108	8
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11121201	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103109	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	17121203	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	1210315	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362702	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	8031307	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013410	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	18041304	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362706	29
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030706	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	21051302	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	IntCh:311090	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11071301	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	20081311	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362707	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038002	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13038003	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362711	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362708	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136408	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	7011402	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	9011404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13127901	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	30011408	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	14018803	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103101	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	2271C120508	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362704	5
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	713E-01511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030707	4
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362705	9
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	314U1511	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12392709	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	6859427	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12368706	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362709	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	231013c	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10136404	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710	14
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12362710-3432311160	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101604	3
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101602-347312141	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Himbeerblätter, geschn.	10013408	1
China Medica	Himbeerblätter, geschn.	13086703	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	21244	1
Galke	Himbeerblätter, geschn.	18060	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	19499	2
Galke	Himbeerblätter, geschn.	23532	1
gehe 10.12.13	Himbeerblätter, geschn.	229117121120	1
Gutenberg-Apotheke	Himbeerblätter, geschn.	28911	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A12112o	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030705	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101605	1
Kenk / Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	22781C120508	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A-120806	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	12273107	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A130320	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	A130430	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A121120	4
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A120813	2
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291a111124	1
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A110125	1
Phoenix	Himbeerblätter, geschn.	10136409	1
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12130107	1
Phönix	Himbeerblätter, geschn.	12362701	7
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	12103111	15
Klenk	Himbeerblätter, geschn.	2291A111124	1
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	12362703	9
Sanacorp	Himbeerblätter, geschn.	13038001	6
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	10013409	2
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	13101603	6
Caelo	Himbeerblätter, geschn.	11030704	2
VDL	Himbeerblätter, geschn.	10013406	3
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P201727	19
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	P222676	1
Wolf	Himbeerblätter, geschn.	B-457	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B091116	1
Klenk	Hirschzunge, geschn.	4451B120605	1
Alfred Galke	Hirtentäschelkraut, geschn.	20591	1
Bahnhof-Apotheke	Hirtentäschelkraut, geschn.	4-120924	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	269594	4
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	278856	2
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	269977	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	284136	1
Bombastus	Hirtentäschelkraut, geschn.	12345	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036406	5
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	14061201	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11091202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	15101202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	1132820111-14	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328203	5
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328204	3
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	269595	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354201	11
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328209	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328205	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	10061301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354202	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354204	16
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354203	13
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354001	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	3121301	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354207	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354209	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354206	5
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036401	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354503	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328201	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328208	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354203-3396310111	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328207	8

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11328206	2
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12254202	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	12354205	6
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036404	1
Galke	Hirtentäschelkraut, geschn.	21719	2
Galke	Hirtentäschelkraut, geschn.	19483	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, geschn.	3671A-100414	2
Klenk	Hirtentäschelkraut, geschn.	3671B111201	1
Klenk	Hirtentäschelkraut, geschn.	B111201	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	13344203	1
Caelo	Hirtentäschelkraut, geschn.	11036410	2
Wolf	Hirtentäschelkraut, geschn.	B449	2
Gehe	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130320	6
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A080409	1
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A130110	3
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911A090219	2
Klenk	Hohlzahnkraut, geschn.	3911a130320	1
Caelo	Holunderbeeren	12267801	1
Gehe	Holunderbeeren	12267807	1
Klenk	Holunderbeeren	3010N120921	3
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	275393	4
Bahnhof-Apotheke	Holunderblüten, gerebelt	17-121112	1
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	265631	1
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	279216	3
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221902	11
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291308	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291312	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221904	10
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	1571a121022	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	31051301	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221905	7
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221906	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221907	4
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	14111317	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	5122013d	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221909	1
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	13244601	4
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	13244602	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221910	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	1571A121022	14
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291309	3
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	12221904-3360319071	1
Caesar/Noweda	Holunderblüten, gerebelt	4910A-01471	1
Finze	Holunderblüten, gerebelt	9297415	1
Galke	Holunderblüten, gerebelt	21934	1
Gehe	Holunderblüten, gerebelt	1250213	1
Gehe	Holunderblüten, gerebelt	1090413	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A141126	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A110223	16
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	16061201	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	26061201	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	21091201	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A110125	2
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	13021301	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A121121	20
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A1202015	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	A121121	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	A120215	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A130627	2
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A-110223	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571a120215	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A130930	3
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571a1211	1
Klenk	Holunderblüten, gerebelt	1571A120215	4
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	1029310	1
Bombastus	Holunderblüten, gerebelt	269873	2
Caelo	Holunderblüten, gerebelt	10291310	5
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	E-738	1
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	22749	1
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	22765	1
Wolf	Holunderblüten, gerebelt	B-810	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	9
Bombaltus	Hopfenzapfen	274724	1
Bombastus	Hopfenzapfen	276976	1
Bombastus	Hopfenzapfen	271870	1
Bombastus	Hopfenzapfen	208502	1
Caelo	Hopfenzapfen	15061211	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008307	2
Caelo	Hopfenzapfen	1451b120817	1
Caelo	Hopfenzapfen	5021306	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	6
Caelo	Hopfenzapfen	12380101	6
Caelo	Hopfenzapfen	12380103	2
Caelo	Hopfenzapfen	1451B130107	6
Caelo	Hopfenzapfen	6091303	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	9
Caelo	Hopfenzapfen	12221807	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123902	1
Caelo	Hopfenzapfen	4111304	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123807	1
Caelo	Hopfenzapfen	30121301	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804	3
Caelo	Hopfenzapfen	131223805	1
Caelo	Hopfenzapfen	14068007	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221804	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008302	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008315	1
Caelo	Hopfenzapfen	4756769	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008309	3
Caelo	Hopfenzapfen	10240308	1
Caelo	Hopfenzapfen	13187602	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008305	1
Caelo	Hopfenzapfen	120008312	1
Caelo	Hopfenzapfen	12221805	3
Caelo	Hopfenzapfen	12221802	2
Caelo	Hopfenzapfen	12092001	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	12008310	3
Caelo	Hopfenzapfen	12006305	1
Caelo	Hopfenzapfen	12008313	2
Caelo	Hopfenzapfen	12008317	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123803-3505411011	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123804-3563412081	1
Galke	Hopfenzapfen	20928	3
Galke	Hopfenzapfen	20928	2
Galke	Hopfenzapfen	23363	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123806	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120202	6
Klenk	Hopfenzapfen	1451B111004	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Hopfenzapfen	20071301	1
Klenk	Hopfenzapfen	B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B140408	1
Klenk	Hopfenzapfen	1450A110712	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451b130107	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B130409	9
Klenk	Hopfenzapfen	1451B-120817	1
Klenk	Hopfenzapfen	1451B120817	7
Noweda	Hopfenzapfen	274725	1
Caelo	Hopfenzapfen	13123802	3
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	277848	2
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	269501	3
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	272019	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	276303	5
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	285263	3
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	265856	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	274289	5
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	275489	3
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	281100	4
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	277131	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	232339	1
Bombastus	Huflattichblätter, geschn.	278758	7
Caelo	Huflattichblätter, geschn.	23041302	1
Caelo	Huflattichblätter, geschn.	Int.Ch:Now16081	1
Gehe	Huflattichblätter, geschn.	2021B121204	9
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	8061207	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	11101202	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B120124	4
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B120601	5
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	5011301	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	20021301	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	KS100061	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B130319	4
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	26091301	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	14111302	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	5122013a	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	23121302	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	B130227	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021C140730	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B150407	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2020B120124	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B130227	12
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B111005	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B140131	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021b121204	1
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021C130326	8
Noweda	Huflattichblätter, geschn.	2021B111111	3
Phönix	Huflattichblätter, geschn.	278296	4
Klenk	Huflattichblätter, geschn.	2021B121203	5
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	16j21-b01	1
Fagron	Hydrocortisonbutyrat	15G08-B16-314883	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393604	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	14210405	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	18316002	2
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16123805	3
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16273607	3
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	18188403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	1623604	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16273606	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16273602	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	16273604	2
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	18188402	2
Caesar & Loretz GmbH	Hydromorphonhydrochlorid	20004525001	2
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	13I27-N05	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	17F0-B01-337510	2
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	18I27-B01-364198	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	18I27-B01	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	15L08-B08	1
Caelo	Hydromorphonhydrochlorid	15393605	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	15L08-B08-316877	1
Phönix	Hydromorphonhydrochlorid	13E16-No2	1
Fagron	Hydromorphonhydrochlorid	12G05-N02	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Indigocarmin	12K06-N11	1
Fagron	Indigocarmin	12A20-N067-16	1
Fagron	Indigocarmin	5132316	1
Fagron	Indigocarmin	13K12-N01	1
Fagron	Indigocarmin	11F09-N06	1
Anzag	Indische Flohsamen	11185818	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121201	1
Caelo	Indische Flohsamen	4121202	1
Caelo	Indische Flohsamen	9011302	1
Caelo	Indische Flohsamen	10011303	1
Caelo	Indische Flohsamen	413E-03369	1
Caelo	Indische Flohsamen	3051302	1
Caelo	Indische Flohsamen	19061308	1
Caelo	Indische Flohsamen	18071301	1
Caelo	Indische Flohsamen	5091319	1
Caelo	Indische Flohsamen	30101302	1
Caelo	Indische Flohsamen	16121302	1
Caelo	Indische Flohsamen	26011401	1
Caelo	Indische Flohsamen	14031408	1
Caelo	Indische Flohsamen	11061405	1
Caelo	Indische Flohsamen	4114001	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276527	1
Caelo	Indische Flohsamen	23011505	1
Caelo	Indische Flohsamen	14246602	3
Caelo	Indische Flohsamen	142660	1
Caelo	Indische Flohsamen	29061510	1
Caelo	Indische Flohsamen	15081503	1
Caelo	Indische Flohsamen	15121901	1
Caelo	Indische Flohsamen	8041702	1
Caelo	Indische Flohsamen	28111703	1
Caelo	Indische Flohsamen	18061804	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249315	1
Caelo	Indische Flohsamen	12252709	1
Caelo	Indische Flohsamen	1227506	1
Caelo	Indische Flohsamen	12276511	1
Caelo	Indische Flohsamen	15249319	2
Caelo	Indische Flohsamen	12276501	2
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276503	1
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276509	3
Caesar/Noweda	Indische Flohsamen	12276516	1
Cealo	Indische Flohsamen	12276502	4
Klenk	Indische Flohsamen	7560A130710	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Indische Flohsamen	7560A120828	7
Klenk	Indische Flohsamen	20071302	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A130418	2
Klenk	Indische Flohsamen	7560A160229	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A140203	1
Klenk	Indische Flohsamen	7560A150420	3
Caelo	Indische Flohsamen	11185811	2
Euro OTC	Indisches Weihrauch-Trockenext…	1104005V-04	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325715	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325716	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	19121201	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325719	3
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13100602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13310604	4
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	12180604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13100604	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325703	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	11325712	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13100605	4
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	13310602	2
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält	12164911-3368319002	1
Galke	Ingwerwurzelstock, geschält	20633	1
Galke	Ingwerwurzelstock, geschält	21766	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält	6951B110119	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält	6951B110822	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält	6951B100302	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält	6951B130110	1
Phönix	Ingwerwurzelstock, geschält	13310601	1
Richter	Ingwerwurzelstock, geschält	KR27992	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	12164901	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	13092013B	1
Caelo	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	12164911	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	6954B16029	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	6954B170127	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	6954B110801	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	6954B130418	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	6954B121030	2
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	6954B160429	5
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	KS200260	1
Klenk	Ingwerwurzelstock, geschält, f…	6954B160929	2
-	Isländisches Moos, geschn.	4711E-01774	1
Anzag ek: 15,60 20.07…	Isländisches Moos, geschn.	11101605	1
Bombastus	Isländisches Moos, geschn.	13357802	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350805	4
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101601	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11101607	8
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	4912E-01774	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187002	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11053916	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187103	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187106	3
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187109	4
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187107	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350803	4
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12382806	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	13350807	4
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304402	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304401	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304407	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	15297601	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	711906	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	15297606	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	18078207	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12197002	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187102	21
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	12187108	4
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	15297605	4
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304403	2
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	11053911	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	1287102	1
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	14304409	6
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	9052804	2
Caelo	Isländisches Moos, geschn.	15297603	1
caesar&loretz,Phönix	Isländisches Moos, geschn.	14304404	3
Galke	Isländisches Moos, geschn.	12369	1
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	11101603	1
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	11053915	1
Gehe	Isländisches Moos, geschn.	18079703	1
Klenk	Isländisches Moos, geschn.	5191N110609	1
Klenk	Isländisches Moos, geschn.	5191A140828	2
noweda	Isländisches Moos, geschn.		1
Phönix	Isländisches Moos, geschn.	12187104	3

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Jasminblüten	12143203	3
Klenk	Jasminblüten	1460A110505	1
Phönix	Jasminblüten	12143206	1
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	12272804	3
Caelo	Johannisbeeren, schwarze	14212507	1
Galke	Johannisbeeren, schwarze	21348	1
Klenk	Johannisbeeren, schwarze	A121106	1
Klenk	Johannisbeeren, schwarze	2990A110620	1
Anzag 12.03.13 ek: 4,...	Johanniskraut, geschn.	11185608	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092201	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521200778	1
Aurica	Johanniskraut, geschn.	521202559	1
Bahnhof-Apotheke	Johanniskraut, geschn.	4-121018	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	275106	6
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	265761	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	268834	2
Caelo	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185608	18
Caelo	Johanniskraut, geschn.	5021301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	1185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	16041301	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13091303	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	111185608	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	11185607	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	30011401	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	132203204	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	15068105	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	268913	1
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203204	6
Caelo	Johanniskraut, geschn.	13203205	1
Finze	Johanniskraut, geschn.	9297303	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Galke	Johanniskraut, geschn.	21034	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21990	4
Galke	Johanniskraut, geschn.	23054	1
Galke	Johanniskraut, geschn.	21556	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	9297305	1
Gehe	Johanniskraut, geschn.	11185602	1
Bombastus	Johanniskraut, geschn.	281530	1
Hepart AG	Johanniskraut, geschn.	B-445,kbA	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	15068103	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819	21
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100819914	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A100919	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A-100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A121120	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4012A100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	A130612	3
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A130612	4
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a100819	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021a120604	1
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021B110321	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120604	16
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A120905	9
Noweda	Johanniskraut, geschn.	12092202	6
Caelo	Johanniskraut, geschn.	12092209	2
Klenk	Johanniskraut, geschn.	4021A00819	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B206152	1
Wolf	Johanniskraut, geschn.	19468	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-455	2
Wolf	Johanniskraut, geschn.	B-424	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	19011303	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126901	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126907	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126910	1
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	12126905	2
Caelo	Kakaoschalen, geschn.	1216907	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141924	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105808	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105812	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105804	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105818	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239702	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	8101202	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1011M-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052610	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052622	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	20080410-3	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141905	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239703	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141912	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	24051301	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	10052629	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141915	4
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	IntCh:217002	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141920	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214190	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141919	5
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	6011405	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1214924	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390307	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13141926	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105811	3
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	1303002-01	5
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	700544	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	3812Q-01728	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	13390303	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141930	2
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12141910	8
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1208010-01	3
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1202013-01	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	4413I1728	1
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	1204038-01	2
Euro OTC	Kaliumhydrogencarbonat	2809033-01	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12K27-N06	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	1303120S	1
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	12141911	1
Noweda	Kaliumhydrogencarbonat	1004019-01	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	11105822	1
Caelo	Kaliumhydrogencarbonat	12239701	3
Fagron	Kaliumhydrogencarbonat	120801001	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057905	1
Caelo	Kaliumhydroxid	11165708	1
Caelo	Kaliumhydroxid	17091202	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12057912	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057908	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12057906	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382606	2
Caelo	Kaliumhydroxid	11165705	1
Caelo	Kaliumhydroxid	12382611	1
Caelo	Kaliumhydroxid	27111310	1
Caelo	Kaliumhydroxid	13275201	2
Caelo	Kaliumhydroxid	12382601	2
Caelo	Kaliumhydroxid	13275207	1
Caesar & Loretz GmbH	Kaliumhydroxid	12057902	2
...			
Caelo	Kaliumhydroxid	12382603	4
Aurica/Phönix	Kalmuswurzelstock, geschält	150649	1
Bahnhof-Apotheke	Kalmuswurzelstock, geschält	17-121107	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, geschält	267365	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, geschält	274159	3
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	15061202	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	24081203	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12056703	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12066501	7
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12066502	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	28121205	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	8031306	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12295901	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B130103	21
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12295904	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	7061302	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	313060	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12295903	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12275602	7
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	241013010	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12275604	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12056701	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12295902	4
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12239008	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	12275604-3544411013	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, geschält	13101306	1
Galke	Kalmuswurzelstock, geschält	18944	1
Gehe	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B130807	9
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B150407	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	106212173	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B120427	7
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B120817	6
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B130870	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6711B110606	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	4797362	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701b120301	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701b130103	1
Klenk	Kalmuswurzelstock, geschält	6701B120301	3
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	276260	2
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	224114	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	281692	2
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	277958	1
Bombastus	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	274159	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	13127801	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	284875	2
Klenk	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	B130807	1
Caelo	Kalmuswurzelstock, ungeschält,...	12066501	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A-120620	1
Bahnhof-Apotheke	Kamillenblüten	11-121024	1
Bombastus	Kamillenblüten	268712	1
Bombastus	Kamillenblüten	274106	1
Bombastus	Kamillenblüten	273667	1
Bombastus	Kamillenblüten	276095	5
Bombastus	Kamillenblüten	276307	1
Bombastus	Kamillenblüten	271781	1
Bombastus	Kamillenblüten	281103	2
Bombastus	Kamillenblüten	287855	1
Bombastus	Kamillenblüten	299185	1
Bombastus	Kamillenblüten	283710	2
Bombastus	Kamillenblüten	274105	1
Bombastus	Kamillenblüten	273388	1
Bombastus	Kamillenblüten	277997	1
Bombastus	Kamillenblüten	265419	1
Bombastus	Kamillenblüten	268408	1
Bombastus	Kamillenblüten	268408	1
Bombastus	Kamillenblüten	277959	2
Bombastus	Kamillenblüten	264997	1
Caelo	Kamillenblüten	12294802	15
Caelo	Kamillenblüten	12294804	1
Caelo	Kamillenblüten	11169607	1
Caelo	Kamillenblüten	13061201	1
Caelo	Kamillenblüten	10081201	1
Caelo	Kamillenblüten	22081202	1
Caelo	Kamillenblüten	12059606	2
Caelo	Kamillenblüten	5081201	1
Caelo	Kamillenblüten	12244802	4
Caelo	Kamillenblüten	27091203	1
Caelo	Kamillenblüten	11214810	1
Caelo	Kamillenblüten	11101203	1
Caelo	Kamillenblüten	17101204	1
Caelo	Kamillenblüten	12244803	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kamillenblüten	12111903	2
Caelo	Kamillenblüten	13111201	1
Caelo	Kamillenblüten	16111202	1
Caelo	Kamillenblüten	19111207	1
Caelo	Kamillenblüten	22111201	1
Caelo	Kamillenblüten	22111202	1
Caelo	Kamillenblüten	12299701	1
Caelo	Kamillenblüten	22011303	1
Caelo	Kamillenblüten	12299703	2
Caelo	Kamillenblüten	20021313	1
Caelo	Kamillenblüten	13031306	1
Caelo	Kamillenblüten	19041306	1
Caelo	Kamillenblüten	12361701	3
Caelo	Kamillenblüten	12337605	2
Caelo	Kamillenblüten	13014501	1
Caelo	Kamillenblüten	12337601	1
Caelo	Kamillenblüten	IntCh:313011	1
Caelo	Kamillenblüten	26081303	1
Caelo	Kamillenblüten	12337610	1
Caelo	Kamillenblüten	12361704	1
Caelo	Kamillenblüten	12337608	1
Caelo	Kamillenblüten	12361707	2
Caelo	Kamillenblüten	13210901	3
Caelo	Kamillenblüten	12361706	1
Caelo	Kamillenblüten	13011406	1
Caelo	Kamillenblüten	13288405	3
Caelo	Kamillenblüten	14276804	3
Caelo	Kamillenblüten	15090003	2
Caelo	Kamillenblüten	15258504	1
Caelo	Kamillenblüten	15258505	1
Caelo	Kamillenblüten	11218501	1
Caelo	Kamillenblüten	13210906	1
Caelo	Kamillenblüten	12361702	6
Caelo	Kamillenblüten	12361707	4
Caelo	Kamillenblüten	13210905	3
Caelo	Kamillenblüten	17338903	1
Caelo	Kamillenblüten	18290002	1
Caelo	Kamillenblüten	12244803	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3478312171	1
Caelo	Kamillenblüten	12337607	2
Caelo	Kamillenblüten	12244805	4
Caelo	Kamillenblüten	12244804	2
Caelo	Kamillenblüten	12361706	3
Caelo	Kamillenblüten	13210905	1
Caelo	Kamillenblüten	18193705	1
Caelo	Kamillenblüten	13210903	1
Caelo	Kamillenblüten	13210901-3546411013	1
Caelo	Kamillenblüten	AKD5	1
Defektur	Kamillenblüten	56/12	1
Defektur	Kamillenblüten	10/13	1
Defektur	Kamillenblüten	29/13	1
Defektur	Kamillenblüten	59/13	1
Fagron	Kamillenblüten		1
Finze	Kamillenblüten	1290B101122	1
Finze	Kamillenblüten	12361703	6
Galke	Kamillenblüten	18471	5
Galke	Kamillenblüten	18803	1
Galke	Kamillenblüten	21652	1
Gehe	Kamillenblüten	11214802	1
Gehe	Kamillenblüten	11255204	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Gehe	Kamillenblüten	12133009	1
Hepart AG	Kamillenblüten	B-477,kbA	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140123	2
k	Kamillenblüten	1290A140513	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A150618	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A20404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120404	6
Klenk	Kamillenblüten	2310211452	1
Klenk	Kamillenblüten	27111204	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120403	3
Klenk	Kamillenblüten	1290A12061	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110825	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	39
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	2
Klenk	Kamillenblüten	B130415	2
Klenk	Kamillenblüten	11101302	1
Klenk	Kamillenblüten	14111314	1
Klenk	Kamillenblüten	A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	A130516	1
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	16121301	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	3
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130516	9
Klenk	Kamillenblüten	A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A130502	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B140624	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A140508	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120620	13
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	1
Klenk	Kamillenblüten	4100113002	2
Klenk	Kamillenblüten	1290A120601	14
Klenk	Kamillenblüten	1290A180709	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110421	1
Klenk	Kamillenblüten	1290B130415	3
Klenk	Kamillenblüten	1290a120620	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A110607	1
Klenk	Kamillenblüten	1290A120529	5
Phönix	Kamillenblüten	1300A120426	1
Sanacorp	Kamillenblüten	12294804	6
Sanacorp	Kamillenblüten	12294809	3
Sanacorp	Kamillenblüten	1300A120725	2
Sanacorp	Kamillenblüten	1290B140123	2
Spangropharm	Kamillenblüten	11169606	1
Wolf	Kamillenblüten	23242	1
Anzag 22.03.13 ek: 5,...	Kap-Aloe, gepulvert	12232102	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132115	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183007	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183009	3
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065905	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206501	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183008	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183001	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	14065906	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	2
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206514	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206516	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	15206507	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	11132116	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	12183013	3
Klenk	Kap-Aloe, gepulvert	24A160620	1
Caelo	Kap-Aloe, gepulvert	16202410	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12232102	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	505125	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338206	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25111303	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338209	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11041402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	11061406	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	25071402	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202404	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202407	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202403	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283001	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338201	4
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283010	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202401	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	12338203	4
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	2013E-01089	1
Caesar/Noweda	Kap-Aloe, geschn.	12338211	1
phönix	Kap-Aloe, geschn.	15283011	2
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	15283007	1
Caelo	Kap-Aloe, geschn.	16202406	2
Caelo	Kardamomfrüchte	11309110	1
Caelo	Kardamomfrüchte	13260502-3537411072	1
Klenk	Kardamomfrüchte	2750A110810	2
Klenk	Kardamomfrüchte	A110810	3
Klenk	Kardamomfrüchte	A130807	1
Caelo	Kardamomfrüchte	13026003	1
Caelo	Klatschmohnblüten, geschn.	12330205	1
Caelo	Kleines Habichtskraut, geschn.	3611b111005	1
Klenk	Kleines Habichtskraut, geschn.	B111005	1
Klenk	Kleines Habichtskraut, geschn.	3611B11105	1
-	Klettenwurzel, geschn.	5110I-02131	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295808	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	1100801	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	10073213	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	11100801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295805	3
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295807	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122802	1
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	13122801	2
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	12295802	4
Caelo	Klettenwurzel, geschn.	107063	1
Euro OTC	Klettenwurzel, geschn.	13122803	1
Galke	Klettenwurzel, geschn.	19802	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A101206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120208	4
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A120206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	A130214	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A080709	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-101206	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A120103	1
Klenk	Klettenwurzel, geschn.	6161A-120103	1
Fagron	Kolophonium	15186807	8
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12317104	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	521505390	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020802	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020902	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	16081201	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020714	4
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11233401	4
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11366402	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192901	3
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192903	3
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	18031301	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11233402	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11333402	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12170901	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192904	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192907	3
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	13229702	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11020713	2
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	1219203	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12192905	5
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	11366403	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	12170906	1
Caelo	Königskerzenblüten, geschn.	13229701	2
Caesar/Noweda	Königskerzenblüten, geschn.	2810E-01475	1
Hepart AG	Königskerzenblüten, geschn.	12170904	2
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1650A100608	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B110203	2
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1650A111018	3
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1650A120612	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B140324	2
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B150722	1
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B130820	5
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651b130820	2
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B121109	22
Klenk	Königskerzenblüten, geschn.	1651B120315	3
Bombastus	Koriander	263733	1
Bombastus	Koriander	306310	1
Caelo	Koriander	13010304	1
Caelo	Koriander	12080901	2
Caelo	Koriander	14031316	1
Caelo	Koriander	13010302	2
Caelo	Koriander	27061305	1
Caelo	Koriander	4091305	1
Caelo	Koriander	13010306	2
Caelo	Koriander	16010209	1
Caelo	Koriander	12080906	1
Caelo	Koriander	9285707	1
Caelo	Koriander	16010201	1
Caesar/Noweda	Koriander	2010M-01539	1
Klenk	Koriander	2790A161111	5
Caelo	Koriander	12080905	1
Klenk	Koriander	2790A121023	7
Klenk	Koriander	A121023	3
Klenk	Koriander	2790A130129	2
Klenk	Koriander	2709A130129	1
Klenk	Koriander	2790A151117	1
Klenk	Koriander	2790a121023	1
Caelo	Koriander	18010209	1
sanacorp;3,32;18.06.15	Koriander	13299495	1
Apofit	Kornblumenblüten ohne Kelch	278776	1
Bombastus	Kornblumenblüten ohne Kelch	275759	2
Bombastus	Kornblumenblüten ohne Kelch	284030	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059209	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060203	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12232501	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060202	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	14323302	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	15206601	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	72767368	1
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	12060205	4
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059206	2
Caelo	Kornblumenblüten ohne Kelch	11059211	2
Galke	Kornblumenblüten ohne Kelch	23131	2
Klenk	Kornblumenblüten ohne Kelch		1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133901	3
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	1512Q-01505	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	11037409+110374	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133906	2
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	13105001	10
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12376706	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	12133909	1
Caelo	Krauseminzblätter, geschn.	13105003	1
Creapure	Kreatin	515941	1
Degussa / falcento	Kreatin	422031	1
Phönix	Kreatin	mysjhskeu	1
Caelo	Kubeben	11081903	1
Alfred Galke	Kümmel	20069	1
Anzag ek: 2,59EUR 19.09...	Kümmel	11003216	3
Caelo	Kümmel	12226609	5
Bahnhof-Apotheke	Kümmel	18-120709	1
Bombastus	Kümmel	275849	1
Bombastus	Kümmel	282269	1
Bombastus	Kümmel	270124	1
Caelo	Kümmel	12226603	7
Caelo	Kümmel	12226606	2
Caelo	Kümmel	12226504	1
Caelo	Kümmel	11003207	1
Caelo	Kümmel	27121202	1
Caelo	Kümmel	12343403	1
Caelo	Kümmel	11003211	1
Caelo	Kümmel	2103311537	1
Caelo	Kümmel	12226601	1
Caelo	Kümmel	4061303	1
Caelo	Kümmel	11378309	1
Caelo	Kümmel	413M	1
Caelo	Kümmel	12226614	2
Caelo	Kümmel	1226608	1
Caelo	Kümmel	13306003	1
Caelo	Kümmel	13397102	2
Caelo	Kümmel	13397104	2
Caelo	Kümmel	13091401	1
Caelo	Kümmel	13306004	1
Caelo	Kümmel	13306005	2
Caelo	Kümmel	13306006	4
Caelo	Kümmel	13306008	2
Caelo	Kümmel	15097109	3
Caelo	Kümmel	16308502	1
Caelo	Kümmel	16165308	1
Caelo	Kümmel	15409105	1
Caelo	Kümmel	13306001	1
Caelo	Kümmel	24659273	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Kümmel	11121704	1
Caelo	Kümmel	18121717	1
Caelo	Kümmel	16308504	1
Caelo	Kümmel	11003217	5
Caelo	Kümmel	15409102	4
Caelo	Kümmel	12226611	3
Caelo	Kümmel	13306007	4
Caelo	Kümmel	15097101	8
Caelo	Kümmel	16308506	1
Caelo	Kümmel	15097102	1
Caelo	Kümmel	1509101	1
Caelo	Kümmel	13397105	8
Caelo	Kümmel	15097103	5
Caelo	Kümmel	290416	1
Caelo	Kümmel	15097115	6
Caelo	Kümmel	15409101	1
Caelo	Kümmel	12226501	5
Caelo	Kümmel	9267815	1
Caelo	Kümmel	811E-01537	1
Caelo	Kümmel	15097002	1
Caelo	Kümmel	17256303	2
Caelo	Kümmel	15097111	3
Caelo	Kümmel	15097116	1
Caelo	Kümmel	15409104	3
Caelo	Kümmel	18303903	1
Caelo	Kümmel	13306002	5
Caelo	Kümmel	15097108	4
Caelo	Kümmel	15409103	3
Caelo	Kümmel	16308501	2
Caelo	Kümmel	17256304	1
Caelo	Kümmel	18009206	1
Caelo	Kümmel	12226612	8
Caelo	Kümmel	15097107	2
Caeol/Phönix	Kümmel	16308503	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	9267824	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Kümmel	11003213	2
Caesar & Loretz/Noweda	Kümmel	15056601	1
Galke	Kümmel	21257	1
Galke	Kümmel	23627	1
Galke	Kümmel	27450	1
GALKE	Kümmel	30030	1
Klenk	Kümmel	2770A130910	1
Hepart AG	Kümmel	B-224,kbA	1
Caelo	Kümmel	12226608	4
Caelo	Kümmel	1222608	1
Klenk	Kümmel	2770A110601	9
Klenk	Kümmel	2770A110818	8
Klenk	Kümmel	1810A-01537	1
Klenk	Kümmel	A120905	3
Klenk	Kümmel	2770A130521	12
Klenk	Kümmel	2270A130521	1
Klenk	Kümmel	412091-1-P	1
Klenk	Kümmel	2770A131008	2
Klenk	Kümmel	2820A150713	1
Klenk	Kümmel	2770A120403	14
Klenk	Kümmel	2770a120905	2
Klenk	Kümmel	5213A1537	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Kümmel	2770A140708	6
Klenk	Kümmel	2770A160304	2
Noweda	Kümmel	12226503	7
Noweda	Kümmel	12226605	3
Noweda	Kümmel	299573	2
Caelo	Kümmel	13041903	1
Caelo	Kümmel	15097118	1
Caelo	Kümmel	2041017/16308501	1
sanacorp	Kümmel	2656259	1
Sanacorp	Kümmel	2770A120905	4
Sanacorp	Kümmel		2
Caelo	Kümmel	15097117	1
Caelo	Kümmel	12226604	5
Caelo	Kümmel	13041901	1
Wolf	Kümmel	B-224	1
Caelo	Kümmel, zerstossen	12116904	3
Caelo	Kümmel, zerstossen	13367101	1
Galke	Kümmel, zerstossen	18943	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	3411M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	12157107	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	10L15-N06	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	3211M-01317	1
Caelo	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	2913U-01317	1
Fagron	Kupfer-(II)-sulfat-Pentahydrat	13A25-N06	1
Allianz Healthcare	Kürbiskerne, geschält	16081210	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249001	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186905	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14186910	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081202	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	16081206	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	140736306	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	122490911	1
Caelo	Kürbiskerne, geschält	12249011	2
Caelo	Kürbiskerne, geschält	14073603	1
sanacorp	Kürbiskerne, geschält	14186909	1
Sanacorp	Kürbiskerne, geschält	16081212	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lapachorinde, geschn.	19061301	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298308	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	2x11154506	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239303	2
Caelo	Lapachorinde, geschn.	12239305	8
Kenk / Phoenix	Lapachorinde, geschn.	5161A110204	1
Klenk	Lapachorinde, geschn.	13298302	1
Caelo	Lapachorinde, geschn.	13298305	1
Caelo	Lärchenschwamm	11024502	1
Anzag	Lavendelblüten	1488A12803	1
Bombastus	Lavendelblüten	268832	1
Bombastus	Lavendelblüten	274469	1
Bombastus	Lavendelblüten	279213	1
Caelo	Lavendelblüten	11054104	2
Caelo	Lavendelblüten	15061201	1
Caelo	Lavendelblüten	15061209	1
Caelo	Lavendelblüten	11327903	6
Caelo	Lavendelblüten	11327905	2
Caelo	Lavendelblüten	27091202	1
Caelo	Lavendelblüten	12088002	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Lavendelblüten	12088003	8
Caelo	Lavendelblüten	12031302	1
Caelo	Lavendelblüten	12088005	3
Caelo	Lavendelblüten	19071303	1
Caelo	Lavendelblüten	6091304	1
Caelo	Lavendelblüten	13185002	1
Caelo	Lavendelblüten	13159601	1
Caelo	Lavendelblüten	13336008	1
Caelo	Lavendelblüten	13387204	1
Caelo	Lavendelblüten	11054107	1
Caelo	Lavendelblüten	11054106	2
Caelo	Lavendelblüten	12088006	3
Caelo	Lavendelblüten	1318501	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3389311070	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001-3415310152	1
Caelo	Lavendelblüten	13185006	1
Caelo	Lavendelblüten	13185001	28
Fagron	Lavendelblüten	1489A120919	6
Galke	Lavendelblüten	21416	2
Hepart AG	Lavendelblüten	A130214	4
Herbasinica	Lavendelblüten	1488A130830	1
Caelo	Lavendelblüten	13185003	10
Klenk	Lavendelblüten	1489A1203	1
Klenk	Lavendelblüten	1488A111201	2
Klenk	Lavendelblüten	1488A120803	3
Klenk	Lavendelblüten	1488B130604	5
Klenk	Lavendelblüten	313U-01462	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A100125	1
Klenk	Lavendelblüten	1489A120103	19
Klenk	Lavendelblüten	1489A130214	16
Klenk	Lavendelblüten	1488B130111	2
Caesar/Noweda	Leberblümchenkraut, geschn.	11254608	1
Akazie	Leinsamen	20.09.2015	2
Anzag	Leinsamen	12137105	1
Bombastus	Leinsamen	1610	1
Bombastus	Leinsamen	269500	1
Bombastus	Leinsamen	278457	6
Bombastus	Leinsamen	274032	1
Bombastus	Leinsamen	282734	3
Bombastus	Leinsamen	295376	1
Caelo	Leinsamen	15061201	1
Caelo	Leinsamen	12092102	4
Caelo	Leinsamen	11365508	1
Caelo	Leinsamen	11365507	1
Caelo	Leinsamen	12092103	3
Caelo	Leinsamen	12321601	1
Caelo	Leinsamen	12092104	2
Caelo	Leinsamen	28051303	1
Caelo	Leinsamen	12321602	4
Caelo	Leinsamen	12321604	2
Caelo	Leinsamen	11199006	1
Caelo	Leinsamen	1232006	1
Caelo	Leinsamen	12382006	3
Caelo	Leinsamen	12321607	1
Caelo	Leinsamen	18111302	1
Caelo	Leinsamen	12321606	2
Caelo	Leinsamen	13262702	1
Caelo	Leinsamen	13296702	3
Caelo	Leinsamen	13262703	3
Caelo	Leinsamen	28051403	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Leinsamen	1326703	2
Caelo	Leinsamen	7370A131104	1
Caelo	Leinsamen	13140305	1
Caelo	Leinsamen	13412804	1
Caelo	Leinsamen	13262704	2
Caelo	Leinsamen	15053702	1
Caelo	Leinsamen	13296707	1
Caelo	Leinsamen	15006005	1
Caelo	Leinsamen	15006605	1
Caelo	Leinsamen	15321902	1
Caelo	Leinsamen	21081703	1
Caelo	Leinsamen	3923	1
Caelo	Leinsamen	17067203	1
Caelo	Leinsamen	12382002	2
Caelo	Leinsamen	16355404	1
Caelo	Leinsamen	18007801	2
Caelo	Leinsamen	18145601	1
Caelo	Leinsamen	13296705	5
Caelo	Leinsamen	16040002	1
Caelo	Leinsamen	17067204	1
Caelo	Leinsamen	16040005	1
Caelo	Leinsamen	12186901	2
Caelo	Leinsamen	16040001	1
Caelo	Leinsamen	16011403	3
Caelo	Leinsamen	15006601	2
Caelo	Leinsamen	15006607	1
Caelo	Leinsamen	16355401	2
Caelo	Leinsamen	4713U02240	1
Caelo	Leinsamen	15006602	2
Caelo	Leinsamen	7307A170619	2
Caelo	Leinsamen	3615A-02240	1
Caelo	Leinsamen	18145603	2
Caelo	Leinsamen	11199003	1
Caelo	Leinsamen	7307A141201	3
Fiebig	Leinsamen	16011405	4
Finze	Leinsamen	3607E-02240	1
Gehe	Leinsamen	18145605	1
Hedinger	Leinsamen	16011402	1
Heinrich Kle/Sanacor	Leinsamen	7307A170111	3
Klenk	Leinsamen	1910212240	1
Klenk	Leinsamen	903312240	1
Klenk	Leinsamen	7300A111107	4
Klenk	Leinsamen	7308A111107	3
Klenk	Leinsamen	7300A130110	7
Klenk	Leinsamen	1913Q-02240	1
Klenk	Leinsamen	A130110	1
Klenk	Leinsamen	7307A130722	5
Klenk	Leinsamen	7307A-130722	1
Klenk	Leinsamen	7300A140526	1
Klenk	Leinsamen	7307A160414	4
Klenk	Leinsamen	7308A150710	2
Klenk	Leinsamen	7300A170306	7
Klenk	Leinsamen	7300A180523	2
Klenk	Leinsamen	7300A170306-1	1
Klenk	Leinsamen	7300A141201	6
Klenk	Leinsamen	7308A150414	2
Klenk	Leinsamen	7307A150710	6
Klenk	Leinsamen	7307A170110	2
Klenk	Leinsamen	7307A130124	1
Klenk	Leinsamen	7307a131104	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Leinsamen	7307A140526	3
Klenk	Leinsamen	7308A130110	4
Klenk	Leinsamen	2002285	1
Klenk	Leinsamen	7307A131104	8
Klenk	Leinsamen	7307A-130110	1
Klenk	Leinsamen	3707A140526	1
Klenk	Leinsamen	7500A140556	1
Klenk	Leinsamen	7300A130722	8
Midas	Leinsamen	7308A161208	1
Noweda	Leinsamen	7307A111107	7
Klenk	Leinsamen	7307a111107	1
Klenk	Leinsamen	7307A121212	1
Caelo	Leinsamen	12382004	1
Klenk	Leinsamen	7307A131021	1
Phonix	Leinsamen	13296703	3
Klenk	Leinsamen	7307A150414	1
Caelo	Leinsamen	16355402	7
Klenk	Leinsamen	7307A130110	15
Bombastus	Liebstöckelwurzel, geschn.	273001	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	11181609	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12189001	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	11181611	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	4312M-02150	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169007	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169009	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169012	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	13385005	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12189002	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	107063	1
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169008	4
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169006	3
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169002	2
Caelo	Liebstöckelwurzel, geschn.	12169010	2
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	6371A080508	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	B110228	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	B121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	6371B-121029	1
Klenk	Liebstöckelwurzel, geschn.	6371B121029	3
Caelo	Lindenblätter, geschn.	1611A121120	1
Klenk	Lindenblätter, geschn.	2471B120502	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086305	7
Bahnhof-Apotheke	Lindenblüten, geschn.	7-121011	1
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	275129	2
Bombastus	Lindenblüten, geschn.	280678	3
Caelo	Lindenblüten, geschn.	9206604	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	10273608	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	11086307	3
Caelo	Lindenblüten, geschn.	272958	7
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170703	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	1210702	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	10273606	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170702	2
Caelo	Lindenblüten, geschn.	28031302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	Int.Ch:210140	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	12170701	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15111301	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13337403	5
Caelo	Lindenblüten, geschn.	13101708	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	15068302	1
Caelo	Lindenblüten, geschn.	268709	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant		Substanz	Charge	Spektren
Caelo		Lindenblüten, geschn.	13101701	7
Caelo		Lindenblüten, geschn.	12170702-3355319071	1
Caelo		Lindenblüten, geschn.	13337403-348012102	1
Caelo		Lindenblüten, geschn.	13101702	8
galke,		Lindenblüten, geschn.	2098	1
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B120827	11
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B130905	5
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B110421	2
Klenk		Lindenblüten, geschn.	Pr.Nr.4411A-01474	1
Klenk		Lindenblüten, geschn.	B130307	2
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B1010004	1
Klenk		Lindenblüten, geschn.	B130905	4
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B131220	1
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B121105	4
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611a121120	2
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611A121120	7
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B111011	6
Klenk		Lindenblüten, geschn.	1611B130307	4
Phönix		Lindenblüten, geschn.	2090413	1
Phönix		Lindenblüten, geschn.	1611A12120	1
Sanacorp		Lindenblüten, geschn.	264045	1
Wolf		Lindenblüten, geschn.	B449	1
Wolf		Lindenblüten, geschn.	22094	1
Caelo		Lorbeerblätter	12299106	3
Caelo		Lorbeerblätter	12299101	1
Klenk		Lorbeerblätter	B110809	1
Klenk		Lorbeerblätter, geschn.	B110809	2
Anzag		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	274030	1
Anzag ek:3,16EUR	10.05.13	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B130321	1
Anzag ek:3.16EUR	25.10.12	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B110131	1
Aurica		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	521200197	1
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	258809	1
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	271272	5
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	274030	5
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	280363	5
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	285264	1
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	290125	1
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	275126	1
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	280363-3385310110	1
Bombastus		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	282916	7
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	20111202	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13108801	4
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	11030309	2
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	806212165	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	8111205	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	12236003	3
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	12236002	8
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	2112122165	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	11371903	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	11030305	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13019802	19
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13018902	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	Int.Ch:318090	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13199202	2
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	17121305	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13317903	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	Ch.-B.:13019802	1
Caelo		Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	11030313	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	12236001	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B100902	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	18035117	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	19114404	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	19114406	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13019805	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13019802-3395310101	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	12236005	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	1103011	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13019801	5
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	11030311	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	11030314	4
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13108802	11
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	18046901	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	7341703	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	18035103	1
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	18035108	3
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	18035113	1
Euro OTC	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	11030312	4
Galke	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	20531	6
Galke	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	22093	2
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B110104	1
Gehe	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13019803	1
Hedinger	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	10121614	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B110131	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B160613	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B120620	19
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611A110104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B130314	3
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	5122013b	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B1104104	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B090306	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B-120620	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B-131206	1
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B110104	5
Klenk	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B110929	2
Bombastus	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	277597	6
Phönix	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	6611B130321	29
Sanacorp	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	13108803	2
Caelo	Löwenzahnkraut mit Wurzel, ges…	10121602	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	11217107	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	11030311	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	11217109	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	7031305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	11371904	2
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	1127102	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	13091305	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	11371907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	11371902	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	1137907	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	9011403	1
Caelo	Löwenzahnkraut ohne Wurzel, ge…	107063	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363104	3
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	10024710	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003307	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003311	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363102	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363103	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363107	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12367916	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363109	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363108	2
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363110	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329705	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329708	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	14166502	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	15096601	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	16161308	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	15407703	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	13329702	10
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	16161303	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	14166504	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	14376602	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	12363106	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	11003313	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	14166501	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	14376603	1
Galke	Löwenzahnwurzel, geschn.	126302	1
Galke	Löwenzahnwurzel, geschn.	20658	1
Caelo	Löwenzahnwurzel, geschn.	1140317	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A120208	6
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A110420	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6101202	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	A120606	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	N130813	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A160111	2
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621B170112	1
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621N130813	6
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A140114	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A140114	3
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A120606	15
Klenk	Löwenzahnwurzel, geschn.	6621A141027	5
noweda	Löwenzahnwurzel, geschn.		1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021707	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134203	12
Caelo	Lungenkraut, geschn.	4331b111205	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029302	25
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134205	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134201	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13029306	3
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11021709	2
Caelo	Lungenkraut, geschn.	13355801	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Lungenkraut, geschn.	13029304	5
Fagron	Lungenkraut, geschn.	Nachprüfung	1
Galke	Lungenkraut, geschn.	19511	4
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331B111205	1
Klenk	Lungenkraut, geschn.	4331A120813	1
Richter	Lungenkraut, geschn.	P195884	1
Caelo	Lungenkraut, geschn.	11134202	3

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	14J17-B01	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	12J22-N02	1
Fagron	Macrogol 6000 Pulver, fein	11G14-N03	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326211	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	9326213	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349305	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1227501	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275701	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10051301	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349308	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	1225702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275703	3
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704	4
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275702	1
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349302	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	10349307	2
Caelo	Mädesüßblüten, gerebelt	12275704-3372319032	1
Klenk	Mädesüßblüten, gerebelt	A120312	1
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	51369	1
Kräuter Schulte	Mädesüßblüten, gerebelt	53473	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	1511M-01685	1
-	Mädesüßkraut, geschn.	130849	1
Anzag	Mädesüßkraut, geschn.	10381604	5
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381602	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	10381601	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188704	2
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188703	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188803	10
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	4912E-01685	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188801	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188807	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188702	1
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188805	13
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	12188806	3
Caelo	Mädesüßkraut, geschn.	62487517	1
Galke	Mädesüßkraut, geschn.	20358	1
Sanacorp	Mädesüßkraut, geschn.	4541A120313	2
Weltecke	Mädesüßkraut, geschn.	67010413	1
Fagron	Magnesiumaspartat-Dihydrat	17C21-B05-333111	1
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	120802501	1
Anzag	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304003-01	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	16094004	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345606	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345623	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	5210I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141808	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141806	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354605	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141814	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1512I-01828	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354613	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354608	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194707	4
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1.02.14	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C004	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	16094014	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	17034304	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1108024-01	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141803	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141811	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354615	8
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354610	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354606	4
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C003-281209	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354609	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354604	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194721	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141817	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354612	7
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12354618	2
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345624	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194706	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194713-3490312103	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12141807	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194702	3
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194713	1
Caesar & Loretz GmbH	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13064223	1
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	112354615	1
Cealo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11354615	1
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1204017-01	1
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1112013-01	2
Euro OTC	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1212013-01	3
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11K17-N10	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12H21-N02	9
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12B16-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12D11-N01	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	26061305	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C009-277802	4
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C011-277803	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C012-277804	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304c004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C004-281210	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C001-281211	2
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13411207	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13B14-B01-287292	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12h21-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C10	3
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C002	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	M1430	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301c009-277802	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301C10-277801	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	M1555	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12H21-N02	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1304C003	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	M1625	1
Phönix/Euro	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1208025-01	2
stumpf	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	1301c012-277804	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	11345609	1
Caelo	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	13194701	1
Fagron	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	12H21-No2	1
unbekannt	Magnesiumchlorid-Hexahydrat	unbekannt	1
Anzag	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	204035	1
Anzag 29.04.13 ek: 4,...	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12138518	3
Bombastus	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	277424	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	10371111	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369526	13
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1206019-01	5
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	10104201	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369529	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11194001	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369509	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	90744129	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12119901/2	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12138521	4
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369252	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336914	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13030104	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336926	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12336915	3
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13030107	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13183702	2
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	6012014B	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12c27-n06	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1213E-01835	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	113695625	1
EuRho	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	3512M-01835	1
EuRho	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1303008-01	5
Euro / Jenne	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1401029-01	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	130300801	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1109023-01	2
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1202017-01	6
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1306015-01	1
Euro OTC	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	170610	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12G24-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12L10-N07	8
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	26251	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	13H05-N02	1
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12L10-NO7	1
fargon	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	12E22-N02	4
Hedinger	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	204036	1
Hedinger	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	204037	2
Noweda / 28.10.13 EuRho	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	1211022-01	4
Fagron	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	31161	1
Caelo	Magnesiumsulfat-Heptahydrat	11369525	6
Anzag	Maisgriffel, geschn.	274920	1
Aurica/Phönix	Maisgriffel, geschn.	520901387	1
Bahnhof-Apotheke	Maisgriffel, geschn.	20-121018	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	282574	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	285912	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	276776	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	81113a	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	17001482	1
Bombastus	Maisgriffel, geschn.	19002817	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325902	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325906	7
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325904	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325907	4
Caelo	Maisgriffel, geschn.	10325905	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	280363	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280404	2
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277201	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277202	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277207	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	11280405	11
Caelo	Maisgriffel, geschn.	13277205	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	15226102	1
Caelo	Maisgriffel, geschn.	15226103	1
Gehe	Maisgriffel, geschn.	18041004	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A081204	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	5581A111206	1
Klenk	Maisgriffel, geschn.	A110411	1
Richter	Maisgriffel, geschn.	B189316	1
Sana 21.10.14 Ek 3.57	Maisgriffel, geschn.	13381603	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168901	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212711	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168903	10
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168905	2
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168904	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168908	6
Caelo	Majorankraut, gerebelt	6051302	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168907	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168912	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	27011402	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	11212707	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168906	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113304	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168909	6
Caelo	Majorankraut, gerebelt	13113303	3
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168902	1
Caelo	Majorankraut, gerebelt	12168910	8
Caelo	Majorankraut, gerebelt	9292602	1
Caesar&loretz,Phoenix	Majorankraut, gerebelt	14181005	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	22401	1
Galke	Majorankraut, gerebelt	23241	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A101025	15
Klenk	Majorankraut, gerebelt	A101025	2
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881A1311105	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	4881a101025	1
Klenk	Majorankraut, gerebelt	12345678	1
Noweda	Majorankraut, gerebelt	4881A100929	3
Wolf	Majorankraut, gerebelt	163516	1
Wolf	Majorankraut, gerebelt	B163516	6
Wolf	Majorankraut, gerebelt	P232243	9
HBK Gesundheit	Maltodextrin	1143	3
HBK Gesundheit	Maltodextrin	2343	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	28061203	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	2131B120529	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310001	3
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310004	4
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310009	2
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310008	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	20111302	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	14073902	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174213	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12153403	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290515	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	10290502	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174207	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	17133	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21454	1
Galke	Malvenblätter, geschn.	21445	1
Gehe	Malvenblätter, geschn.	2131B110420	2
Gehe	Malvenblätter, geschn.	10290512	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B10529	1
Klenk	Malvenblätter, geschn.	2131B130225	4
Klenk	Malvenblätter, geschn.	B130225	1
Sanacorp	Malvenblätter, geschn.	278925	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	13174217	1
Caelo	Malvenblätter, geschn.	12310006	1
Bombastus	Malvenblüten, geschn.	273803	1
Bombastus	Malvenblüten, geschn.	13267304	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	20061201	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357902	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	11040106	4
Caelo	Malvenblüten, geschn.	8121202	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Malvenblüten, geschn.	27021301	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187405	4
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187404	4
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501	6
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187502	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13040402	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	18111303	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267302	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351309	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351307	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	10357904	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351301	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13351303	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	9311104	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	13267301-3409310112	1
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187501-3414310132	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Malvenblüten, geschn.	12187402	8
Caesar & Loretz GmbH,...	Malvenblüten, geschn.	13267301	6
Galke	Malvenblüten, geschn.	21119	1
Gehe	Malvenblüten, geschn.	1501B110207	1
Gehe	Malvenblüten, geschn.	1501B120508	6
Klenk	Malvenblüten, geschn.	10357908	2
Caelo	Malvenblüten, geschn.	12187505	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1910211464	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B120427	10
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B-120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B120427	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B130829	3
Klenk	Malvenblüten, geschn.	150B111215	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501B100408	1
Nachprüfung 29.10.12	Malvenblüten, geschn.	C1316	1
Klenk	Malvenblüten, geschn.	1501b110207	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308802	2
Caelo	Manna, gepulvert	11003611	1
Caelo	Manna, gepulvert	11071311	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101306	1
Caelo	Manna, gepulvert	15101312	1
Caelo	Manna, gepulvert	11308807	1
Caelo	Manna, gepulvert	14001402	1
Caelo	Manna, gepulvert	14001408	1
Galke	Manna, gepulvert	20669	1
Galke	Manna, gepulvert	19784	1
Noweda	Manna, gepulvert	11170102	1
Anzag ek:8.77EUR 30.08.12	Manna, geschn.	11308904	2
Caelo	Manna, geschn.	11308901	2
Caelo	Manna, geschn.	11308909	2
Caelo	Manna, geschn.	25111301	1
Caelo	Manna, geschn.	11041401	1
Caelo	Manna, geschn.	11061404	1
Caelo	Manna, geschn.	25071403	1
Caelo	Manna, geschn.	28101404	1
Caelo	Manna, geschn.	13041712	1
Caelo	Manna, geschn.	15219010	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Manna, geschn.	15111738	1
Caelo	Manna, geschn.	11308907	2
Caelo	Manna, geschn.	13127003	5
Caelo	Manna, geschn.	11308911	2
Caelo	Manna, geschn.	15219005	1
Caelo	Manna, geschn.	14001303	3
Caelo	Manna, geschn.	14001310	3
Caelo	Manna, geschn.	15219003	3
Caelo	Manna, geschn.	15219008	3
Klenk	Manna, geschn.	5221A110817	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A140210	4
Klenk	Manna, geschn.	5221A150107	2
Caelo	Manna, geschn.	15219012	1
Klenk	Manna, geschn.	5221A120509	10
Caelo	Manna, geschn.	15219009	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296535	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	296193	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	299483	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	269499	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	280304	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278379	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282283	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	282034	2
Bombastus	Mariendistelfrüchte	279405	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	277720	3
Bombastus	Mariendistelfrüchte	278378	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	284420	1
Bombastus	Mariendistelfrüchte	13122013a	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189116	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270613	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126702	9
Caelo	Mariendistelfrüchte	10270614	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	27111203	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126703	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126701	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	1126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126705	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189106	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189104	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189105	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189109	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189113	6
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189111	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189115	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	18111301	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	13326202	3
Caelo	Mariendistelfrüchte	15409204	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12198107	1
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189107	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189108	4
Caelo	Mariendistelfrüchte	11126703	2
Caelo	Mariendistelfrüchte	1289112	1
ebert u.jacobi	Mariendistelfrüchte	287527	1
Galke	Mariendistelfrüchte	22187	4
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A090929	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	A120725	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A130219	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A132019	1
Klenk	Mariendistelfrüchte	7180A110209	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mariendistelfrüchte	12189112	5
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365604	4
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315909	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315911	4
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10315907	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	17121204	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365601	4
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	1035911	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	18041303	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	intch:318080	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130703	2
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	1313702	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	30101306	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130701	2
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130704	5
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	10365605	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	62607127	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130701-3492411030	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13386703-3543411013	1
Caelo	Mariendistelkraut, geschn.	13130702	3
Euro OTC	Mariendistelkraut, geschn.	3701A-111207	1
Gehe	Mariendistelkraut, geschn.	10365602	2
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701B130318	5
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	11041310	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701B111117	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	B110728	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701a111207	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	2011402	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701A100916	2
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	913E-01627	1
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701A111207	11
Klenk	Mariendistelkraut, geschn.	3701B120717	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133803	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	2141A120821	2
Caelo	Mateblätter, geschn.	13061202	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133806	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118003	4
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133801	3
Caelo	Mateblätter, geschn.	11091710	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133804	7
Caelo	Mateblätter, geschn.	13118001	1
Caelo	Mateblätter, geschn.	12133807	7
Caesar & Loretz GmbH,...	Mateblätter, geschn.	13118002	10
Galke	Mateblätter, geschn.	22365	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A111213	16
Klenk	Mateblätter, geschn.	2131A111213	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141A-111213	1
Klenk	Mateblätter, geschn.	2141a111213	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	12101806	2
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	12101808	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	13132002	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	13341201	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	1210801	1
Caelo	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	12101807	2
Galke	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	18411	1
Galke	Meisterwurzwurzelstock, geschn.	23074	1
-	Melissenblätter, geschn.	131146	1
Alfred Galke	Melissenblätter, geschn.	D-NI-1-9516-BC	1
Bahnhof-Apotheke	Melissenblätter, geschn.	17-120917	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	270044	1
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	271499	2
Bombastus	Melissenblätter, geschn.	277722	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.		1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	1009	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	CH.111111	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032303	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032309	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032307	2
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032316	3
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032312	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	25021301	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032319	5
Caelo	Melissenblätter, geschn.	19041303	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	25061303	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13030805	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	14111319	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	24011407	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13214705	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13214720	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	10310919	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032318	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13030803	2
Caelo	Melissenblätter, geschn.	2161a121009	1
galke	Melissenblätter, geschn.	20867	1
Gehe	Melissenblätter, geschn.	12032314	4
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121206	2
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A151209	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	111207	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2807211503	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A111207	15
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A110818	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	27091201	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A120718	11
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121009	14
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121009/PN:1198	1
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A121029	4
Klenk	Melissenblätter, geschn.	2161A101216	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	13214707	1
Caelo	Melissenblätter, geschn.	12032310	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355989	9
Bombastus	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292858	6
ca	Methadonhydrochlorid	18132403	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135312	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135311	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	1081801	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	10076407	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	11227507	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171907	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171902	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171914	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17011406	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344818	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344819	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266502	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266511	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244705	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244710	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244717	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244715	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244718	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135308	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135307	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135303	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135305	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135301	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	28041725	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135310	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	28061702	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135315	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135317	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135324	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135329	12
Caelo	Methadonhydrochlorid	1613529	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	7091708	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	25111701	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239502	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	1729504	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	2912161	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135323	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239507	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	23021802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239510	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17051801	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1723	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239518	6
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1816601	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186601	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	1723509	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	177239518	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	3111806	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186608	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	19011913	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	31011901	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132406	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	18c01b05350572	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18g02-b02-355992	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18g02-b02355992	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	191494001	8
Caelo	Methadonhydrochlorid	19149409	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	19000787001	8
Caelo	Methadonhydrochlorid	21000271013	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239506	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244720	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	20170728/Ma2	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244713	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186607	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	191494003	8
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186601P-181001-4	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132405P-190225-10	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413P-190916-1	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	19149402P-191223-1	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132405P-190527-1	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	19000787001P2006221	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	19149406P-200323-2	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132413P-190709-2	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	57(18132413)	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292860	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	19000787003	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	M260813	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	11021904	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132408/	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132408	15
Caelo	Methadonhydrochlorid	21000271019	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	1327H051	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266521	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	19149406	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135325	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132405	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	19000824003	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	190603141F	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266515	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135327	12
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135322	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339523	8
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239512	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	58(18132417)	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	21000271007	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135302	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135318	7
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135326	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135325,170814MHC	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135332	9
Caelo	Methadonhydrochlorid	172329504	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135328	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	180219MC/17239506	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239503	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	19149402	8
Caelo	Methadonhydrochlorid	19000787016	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	21000271011	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344802	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244709	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	16135330	5
Caelo	Methadonhydrochlorid	171920-0004	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132412	11
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266514	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15I24-B07-317266	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323184	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132409	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	190000787013	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	21000271004	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	LOT067055	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	70925	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171906	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344816	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266505	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266518	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	15215501	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244704	4
Caelo	Methadonhydrochlorid	15244706	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	16208016	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239508	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	18186604	3
Caelo	Methadonhydrochlorid	18132404	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Methadonhydrochlorid	18132407	3
Caesar & Loretz GmbH	Methadonhydrochlorid	18132417	11
Caesar & Loretz GmbH	Methadonhydrochlorid	18186605	1
Caesar & Loretz GmbH	Methadonhydrochlorid	18132416	4
Caesar & Loretz GmbH	Methadonhydrochlorid	19000824004	2
Caesar & Loretz GmbH	Methadonhydrochlorid	21000271002	2
Caesar & Loretz GmbH	Methadonhydrochlorid	19000787013	2
Caesar & Loretz GmbH/...	Methadonhydrochlorid	19000787004	4
Cordes/Alia	Methadonhydrochlorid	19000787008	3
Dr. Wolff	Methadonhydrochlorid	16F24-B02	1
Ebert-Jacobi	Methadonhydrochlorid	16135306	1
Euro OTC	Methadonhydrochlorid	14C24-B01	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	21G14-F06-379152	2
Faagron	Methadonhydrochlorid	1437H011	1
Fagro/ Noweda	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-339527	1
Fagro//Noweda	Methadonhydrochlorid	15/24-B07-317267	1
Fagro/Jenne	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339525	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	12B21N03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11G11-N02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17115-B02-339521	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20130912-6	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12H07-N05	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	1213E-02949	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	9041306	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	171920-0009	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1225H008	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13B06-N02	5
Fagron	Methadonhydrochlorid	13F17-N02	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091307	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	414022-1-P	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	11D07-N09	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13I24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	25091406	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286907	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1327h051	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14C24-B01-292857	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	4031517	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299381	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	29051502	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-304724	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	8081501	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1437H012	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286906	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313031	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24B06286910	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1514H042	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	2877	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1608H002	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323185	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329933	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01B04	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329934	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-334309	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	16-k01-B04-329937	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339529	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	17c24b05334309	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339521	6

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-339521	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	15/24-B07-313517	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17|15-B02-339521	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17l15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	339527	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-343153	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17105-B02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02B02351285	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	1801h11	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-343150	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	1801h011	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355993	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355994	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18c01-b05-350572	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18gb02-35599202-	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329936	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-339528	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364518	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02-343150	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364519	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364516	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18C01-B05-350572	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03_364513	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1914H016	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	20D09F05	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	20A09-F05	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	20A09-F05-370759	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20A09-F05-370755	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	21A06-F01-376497	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	21A06-F01	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	13J24-B06-286908	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1409H043	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18C01-B05-346737	7
Fagron	Methadonhydrochlorid	18C01-B05-350573	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	20D09-F05-370590	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20A09-F05-370758	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	21G14-F06-379154	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	21H25-F02-380291	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-313098	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	15B24-B02-313097	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	21G14-F06	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17c24-bo5334311	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17l15-B02-343154	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29_B02_309070	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1316H037	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	17l15-B02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-335712	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1715-B02-343151	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15I24-B07	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323186	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-334311	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-351285	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19149401	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364517	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	20D09-F05-370589	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364560	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20A09-F05-370757	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Methadonhydrochlorid	21A06-F02-376492	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	21A06-F02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16f24-b02-323184	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B05-335711	11
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15W02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	350571	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	21002144002	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16k01-b04-329933	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	12A05-No2	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01-299382	6
Fagron	Methadonhydrochlorid	15E29-B02-309070	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	1715-B02-339523	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18C01-B05-350571	11
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364514	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-323182	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-326207	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	170427MH/1608H002	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24-B02-329935	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1801H011	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355991	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1847H015	4
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03_364514	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	14H15-B01	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17C24-B-335711	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364558	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	B03-3645508	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1718H028	11
Fagron	Methadonhydrochlorid	1718HO28	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17/15-B02	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364559	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	200000000	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	20D09-F05	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	12b21-n03	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	16B16-B02-318420	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	17I15-B02	8
Fagron	Methadonhydrochlorid	1715-B02-339525	2
Fagron	Methadonhydrochlorid	15-B02-339525	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	1715-B02-343150	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	15-B02-343150	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-355990	7
Fagron	Methadonhydrochlorid	19D09-B03-364513	9
Fagron	Methadonhydrochlorid	18G02-B02-35590	1
Fargon	Methadonhydrochlorid	16K01-B04-329937	2
Gatt-Koller	Methadonhydrochlorid	1801702	1
gehe	Methadonhydrochlorid	16135316	4
Gehe	Methadonhydrochlorid	17115-B02-339523	1
Gehe/Noweda	Methadonhydrochlorid	16135319	3
Hedinger/ Sanacorp	Methadonhydrochlorid	15215505	3
Jenne	Methadonhydrochlorid	15B24-B02	1
Klosterring	Methadonhydrochlorid	17I15-B02-343151	4
L30	Methadonhydrochlorid	67055	25
noweda	Methadonhydrochlorid	3072001	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	17c24-b05	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12171918	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344812	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344807	1
Caelo	Methadonhydrochlorid	12344814	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	13266504	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17C24-B05	2
Euro OTC	Methadonhydrochlorid	16135304	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phoenix	Methadonhydrochlorid	16125317	1
Phönix	Methadonhydrochlorid	16135309	2
Caelo	Methadonhydrochlorid	17239504	7
Fagron	Methadonhydrochlorid	16F24B02323184	2
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12171913	1
Sanacorp	Methadonhydrochlorid	12344806	2
Siegfried Ltd	Methadonhydrochlorid	12B21-N03	1
Siegfried Ltd, Divisi…	Methadonhydrochlorid	15244712	1
Fagron	Methadonhydrochlorid	F05-3707509	3
Fagron	Methadonhydrochlorid	F01-3764907	1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid		1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	67047	2
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	56(070245)	1
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	70245	84
Th. Geyer	Methadonhydrochlorid	70246	1
VDL;87,00EUR;08.09.14	Methadonhydrochlorid	12344821	1
ZL	Methadonhydrochlorid	70617	15
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	9238107	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12H28-N06	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	3455360	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	13184801	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12H28-No6	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	9238109	1
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	9238106	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12H28_N06	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	2
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	1989	2
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03N11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-No3	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03-N011	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	18
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03-0161-1030	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12-17-N050109-140	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12D19-N01	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13H28-N03	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	13G03-N11	1
Fagron	Methylrosaniliniumchlorid	12I17-N05	1
Noweda	Methylrosaniliniumchlorid	9238104	1
Noweda	Methylrosaniliniumchlorid	12H28-N06	1
Noweda	Methylrosaniliniumchlorid	2159	2
Caelo	Methylrosaniliniumchlorid	12/17-N05	1
phönix	Methylrosaniliniumchlorid	13184811	1
Fagron	Midazolam	14C12-B31-313222	1
Fagron	Midazolam	16J03-B09-326963	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	2061508	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224603	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224607	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224614	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339002	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224616	3
Caelo	Midazolamhydrochlorid	16290605	8
Caelo	Midazolamhydrochlorid	17168001	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	17168009	3
Caelo	Midazolamhydrochlorid	192213002	5
Caelo	Midazolamhydrochlorid	11184705	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	17168005	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	143339009	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	20002613002	4
Caelo	Midazolamhydrochlorid	2100053006	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	15224605	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339009	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	83600116001	1
Caelo	Midazolamhydrochlorid	17168006	6
Caelo	Midazolamhydrochlorid	14339015	2
Caelo	Midazolamhydrochlorid	20002613004	1
Caesar & Loretz GmbH/...	Midazolamhydrochlorid	17168007	6
Eurho/Phoenix	Midazolamhydrochlorid	12L17-N10	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	9D27-N01	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	11A31-NO1	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	15H04-B03-314396	8
Fagron	Midazolamhydrochlorid	400101	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	940112	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05-354856	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	17K21-B05-347538	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18F19-B02	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	20D21-F02-370326	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	14H05-B08-297982	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18F19B02-354857	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	16C14-B12-332469	1
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18B28-B05	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	18F19-B02-354857	2
Fagron	Midazolamhydrochlorid	20I24-F01-374728	1
JENNE	Midazolamhydrochlorid	17168003	5
Noweda	Midazolamhydrochlorid	17168011	4
Anzag ek:2,64EUR 16.07.12	Mistelkraut, geschn.	10273417	1
Aurica/Phönix	Mistelkraut, geschn.	6110801	1
Bombastus	Mistelkraut, geschn.	277432	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29061201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273412	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10081205	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10091201	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294003	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	23111204	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273418	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273420	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	12011301	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266704	14
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11021303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266708	8
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266705	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	18031303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266710	7
Caelo	Mistelkraut, geschn.	6061306	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	17061304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	26071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29071302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29081302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	28101304	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	29101302	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	20121303	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	27121305	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	24011401	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292506	2
Caelo	Mistelkraut, geschn.	14292514	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266714	4
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266703	3
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712-3450311162	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266702	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mistelkraut, geschn.	10273407	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294004	5
Caelo	Mistelkraut, geschn.	3813E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	4313E-01695	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266713	2
Galke	Mistelkraut, geschn.	20328	1
Galke	Mistelkraut, geschn.	22012	2
Gesundform	Mistelkraut, geschn.	216482	1
Haustee	Mistelkraut, geschn.	57010507	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11294005	15
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120507	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A110816	2
Klenk	Mistelkraut, geschn.	1512211695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	2901311695	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	110816	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A130307	7
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122	11
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4961A120419	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a130307	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A-120507	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691a121122	1
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A121122-35454110	1
Noweda	Mistelkraut, geschn.	11294001	1
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266709	10
Caelo	Mistelkraut, geschn.	11266712	8
Klenk	Mistelkraut, geschn.	4691A120419	6
Spangropharm	Mistelkraut, geschn.	10273408	1
Caelo	Molekulardestilliertes Glyceri…	11160012	1
Noweda	Molekulardestilliertes Glyceri…	11160010	1
Berkel AHK	Mönchspfefferfrüchte	14194401	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026309	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016909	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016902	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016908	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274010	10
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274008	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274009	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274014	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193401	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193403	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	1513546	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193407	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193410	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	14194408	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318702	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318705	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15318718	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	9245308	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274002	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193406	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	15065105	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	11026318	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274013	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	3413A-03015	1
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	80175158	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12016905	2
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	13193404	1
Gutenberg-Apotheke	Mönchspfefferfrüchte	61765	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N090701	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A110614	3
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A120803	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A110614	2
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110N150121	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	7110A130613	1
Klenk	Mönchspfefferfrüchte	12274007	3
Sanacorp	Mönchspfefferfrüchte	12274006	3
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274003	4
Caelo	Mönchspfefferfrüchte	12274012	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12318101	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13081310	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238604	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr.2	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199705Nr.3	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199711	4
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199709	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	1543904	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238619	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439409	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439406	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125208	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439405	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439402	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184602	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184605	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	14081701	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184610	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184609	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199707	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184614	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184607	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188603	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	118188607	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188611	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	48188601	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	193085002	3
Caelo	Morphinhydrochlorid	193085007	7
Caelo	Morphinhydrochlorid	193085009	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	193085012	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	20001998002	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	20003757003	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	1818866	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	16184613	7
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188602	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	12104403	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439413	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	17258002NR:51/18	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	14055084	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188614	5
Caelo	Morphinhydrochlorid	193085014	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	13125206	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	15199713	1
Caelo	Morphinhydrochlorid	17258002	6
Caelo	Morphinhydrochlorid	18188606	5
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(1)	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711(2)	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199712	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	15199711	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	18188607	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	18188610	2
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	18188617	2
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	18188613	3
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	193085003	3
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	193085006	1
Caesar & Loretz GmbH	Morphinhydrochlorid	20003757004	4
Fagron	Morphinhydrochlorid	11A27-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	13D09-N04	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15A12-B04-303137	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15J27_B01_316889	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	16D21-B02-322087	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	17F22-B01-338170	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	18F11-B03-361065	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	18B26-B04-351286	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	12E10-N04	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	17C24-B03-334287	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15/09-B08-312693	1
Fagron	Morphinhydrochlorid	15I09-B08-312693	2
Fagron	Morphinhydrochlorid	13H22-N12	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	PH120087	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	1415E-01879	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	2615M-01879	1
Phoenix	Morphinhydrochlorid	18F11-B03-357051	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	14238617	1
Phönix	Morphinhydrochlorid	18188601	4
Sanacorp	Morphinhydrochlorid	16184612	2
Caelo	Morphinhydrochlorid	15439411	1
Synop	Morphinhydrochlorid	15I09-B08	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	4117A-01879	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	3518M-01879	1
Th. Geyer	Morphinhydrochlorid	67036	5
Caelo	Morphinsulfat	17331507	1
Caelo	Morphinsulfat	17331510	4
Caelo	Muskatnüsse	12376805	1
Caelo	Muskatnüsse	12376802	2
Caelo	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	12102305	2
Galke	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	22739	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	A130304	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A120903	2
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A130304	1
Klenk	Muskatnuß, gepulvert (Gewürz)	7325A130515	1
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380204	1
Caelo	Mutterkraut, geschn.	12380203	5
Sanacorp	Mutterkraut, geschn.	12380201	2
Caelo	Myrrhe	11276810	1
Caelo	Myrrhe	11276806	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12269901	2
Caelo	Myrrhe	12269907	1
Caelo	Myrrhe	25071404	1
Caelo	Myrrhe	28101401	1
Caelo	Myrrhe	30121413	1
Caelo	Myrrhe	12269913	1
Caelo	Myrrhe	14347509	1
Caelo	Myrrhe	15021410	1
Caelo	Myrrhe	15312606	1
Caelo	Myrrhe	12269904	4

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Myrrhe	14244602	1
Caelo	Myrrhe	11277111	1
Caelo	Myrrhe	12244404	1
Caelo	Myrrhe	12244406	1
Caelo	Myrrhe	11277105	1
Caelo	Myrrhe	13108701	2
Caelo	Myrrhe	15021402	1
Klenk	Myrrhe	3351A121004	1
Klenk	Myrrhe	3351A130902	1
Klenk	Myrrhe	3351A120514	1
Klenk	Myrrhe	3355B140723	1
Klenk	Myrrhe	3355B161010	1
Klenk	Myrrhe	3351A160330	4
phönix	Myrrhe	15021411	1
phönix	Myrrhe	3351a160330	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Natriumalginat	1509036-01	1
Fagron	Natriumalginat	14G22-B99	1
phönix	Natriumalginat	11509036-02	1
Sigma-Aldrich	Natriumbutyrat	Lot.091M-5302V	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	11254706	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	11254708	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	12239810	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	80136179	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036907	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036909	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036910	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036902	2
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	12239806	1
Caelo	Natriumcarbonat-Decahydrat	80136428	1
Phönix	Natriumcarbonat-Decahydrat	13036904	2
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Dihy...	12198510	2
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Dihy...	12198517	2
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Dihy...	12198506	1
Caelo	Natriumdihydrogenphosphat-Dihy...	13D08-N25	1
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihy...	1305028-01	2
Euro OTC	Natriumdihydrogenphosphat-Dihy...	1209004-01	2
Fagron	Natriumdihydrogenphosphat-Dihy...	12L05-N05	1
Alliance	Natriumhydrogencarbonat	12324704	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	12G11-N03	7
Anzag/ Hedinger	Natriumhydrogencarbonat	206027	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	11304813	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	8101203	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132204	7
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132219	8
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	1203030-1	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356303	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12324725	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12324708	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356401	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13060117	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186704	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356403	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12356407	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234004	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	6011404	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234005	4
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234007	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234202	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13390520	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13234205	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132503	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	15328602	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13101706	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	11304802	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186706	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	1234702	2
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12109204	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13060103	8
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	3012Q-01892	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13060120	5
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13390505	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186721	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	11304809	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12132203	3
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	1219204	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Natriumhydrogencarbonat	13060102	1
Eu Rho	Natriumhydrogencarbonat	1203030-01	8
Euro OCT	Natriumhydrogencarbonat	1307017-01	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	120303001	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	120800801	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1012011-01	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1109029-01	8
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1012011	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1208008-01	9
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1304017-02	2
euroho/gehe	Natriumhydrogencarbonat	123030-02	1
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1104013-01	2
Euro OTC	Natriumhydrogencarbonat	1304017-01	5
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	11K25-N05	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	12D11-No2	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	13D29-N09	4
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	11/12-N16	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	11I12-N16	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	12D11-N02	9
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	13G11-N03	2
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	RBA3421100	3
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	RBA3651200	1
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	4413I01892	1
Finze	Natriumhydrogencarbonat	Pr.Nr.4311Q-01892	1
fischar	Natriumhydrogencarbonat	6522101	6
Fischer/VDL	Natriumhydrogencarbonat	6521111	5
Gehe	Natriumhydrogencarbonat	11078315	1
Gehe	Natriumhydrogencarbonat	1203030-02	8
Gehe	Natriumhydrogencarbonat	12k09-N05	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	13186711	1
Phönix	Natriumhydrogencarbonat	13186705	4
Phönix	Natriumhydrogencarbonat	13390515	1
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12324702	7
Caelo	Natriumhydrogencarbonat	12109205	6
Fagron	Natriumhydrogencarbonat	13B18-N03	6
Caelo	Natriumhydroxid Plätzchen	15312102	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätzchen	11070821	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätzchen	12E02-N15	1
Fagron	Natriumhydroxid Plätzchen	13F06-N02	3
Fagron	Natriumhydroxid Plätzchen	13k22-no5	1
Caelo	Natriumhydroxid Plätzchen	12368105	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance healthcare	Natriummonohydrogenphosphat-Di…	12L05-N04	2
Bombastus	Natriummonohydrogenphosphat-Di…	11H04-N06	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-Di…	613I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-Di…	13D24-N12	2
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-Di…	13H01-B01	1
AHD	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	112345013	1
Alliance	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12256606	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	1169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	9302613	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	11169315	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12345001	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12345004	7
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12345007	3
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12345013	6
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	71199028	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12345016	7
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	83002059	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12256602	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	11169309	3
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	11169303	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12345025	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	AKD7	1
Caesar&loretz,Anzag	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	12256606	3
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	11K30-N01	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	2111E-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	1513I-01914	1
Fagron	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	B44888A	1
gebepharm	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	20160909-2	1
ICHTHYOL-GESELLSCHAFT	Natriummonohydrogenphosphat-Do…	Caelo	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	12109002	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	12109106	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	10135304	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	12109109	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	13028103	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	11109513	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	12109108	2
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	13028001	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	72006059	1
Gehe	Natriummonohydrogenphosphat-He…	12109001	2
Jenne	Natriummonohydrogenphosphat-He…	12109003	3
Phönix	Natriummonohydrogenphosphat-He…	1302800,	1
Phönix	Natriummonohydrogenphosphat-He…	13028101	1
Caelo	Natriummonohydrogenphosphat-He…	13028003	1
Caelo	Natriumperborat, wasserhaltiges	13050801	2
Caelo	Natriumperborat, wasserhaltiges	13050807	1
Caelo	Natriumperborat, wasserhaltiges	13050805	1
Aldrich	Natriumpropionat	U02796-056	1
Caaelo	Natriumsulfat-Decahydrat	11294603	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	18101202	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157001	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	11012207	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12256902	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	70706387	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157011	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157007	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157006	3
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157013	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	205026	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157012	18

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	61599506	1
EuRho	Natriumsulfat-Decahydrat	1210005-01	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	121000502	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	1108035-01	3
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	1108035-02	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	1210005-02	2
Euro OTC	Natriumsulfat-Decahydrat	4312I-01920	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahydrat	1464	1
Fagron	Natriumsulfat-Decahydrat	2134	1
fargon/Sanacorp	Natriumsulfat-Decahydrat	12H31-N04	1
Gehe	Natriumsulfat-Decahydrat	12257902	6
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12157005	13
Hedinger/Phönix	Natriumsulfat-Decahydrat	205025	1
nachprüfung	Natriumsulfat-Decahydrat	C1069	1
Unisan	Natriumsulfat-Decahydrat	11294605	1
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	11012210	2
Caelo	Natriumsulfat-Decahydrat	12257901	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pentahydrat	80426288	1
Caelo	Natriumthiosulfat Pentahydrat	26041302	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pentahydrat	13092013E	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pentahydrat	12F20-N20	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pentahydrat	12F20-N10	1
Fagron	Natriumthiosulfat Pentahydrat	3313U-01922	1
Galke	Nelkenwurzkraut, geschn.	20881	1
Kräuter Schulte	Nelkenwurzkraut, geschn.	51737	1
Fagron	Nitrofurantoin	13D10-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	11F07-N06	3
Fagron	Nitrofurantoin	3071403	1
Fagron	Nitrofurantoin	201203080296	1
Fagron	Nitrofurantoin	11/07-N11	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-313939	3
Fagron	Nitrofurantoin	12F19-N02	1
Fagron	Nitrofurantoin	13A08-N01	1
Fagron	Nitrofurantoin	71/14	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06	2
Fagron	Nitrofurantoin	13B28-N07	1
Fagron	Nitrofurantoin	2714I-03527	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-315225	3
Fagron	Nitrofurantoin	12C30-N03	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-319031	1
Fagron	Nitrofurantoin	15J15-B06-317250	3

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Alliance	Odermennigkraut, geschn.	11374004	5
Anzag 05.12.12	Odermennigkraut, geschn.	11374002	3
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325502	2
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	10325505	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	12382903	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	1137407	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374005	2
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	12382901	3
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	3481-A-110324	1
Caelo	Odermennigkraut, geschn.	11374006	6
Celo	Odermennigkraut, geschn.	11374003	1
Galke	Odermennigkraut, geschn.	2002	1
Herbasinica	Odermennigkraut, geschn.	11374007	1
Klenk	Odermennigkraut, geschn.	3481C120508	1
Noweda	Odermennigkraut, geschn.	9300106	1
Noweda	Odermennigkraut, geschn.	10325503	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Sino Phyto	Odermennigkraut, geschn.	12382905	5
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	20111207	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	31121203	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B121112	16
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	12225702	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	21061304	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	28101305	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	12225704	3
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258804	3
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	2221A110825	2
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	11212901	1
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B12112	1
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B110718	6
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	B110718	1
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	B121112	3
Klenk	Orthosiphonblätter, geschn.	17121304	1
Caelo	Orthosiphonblätter, geschn.	13258802	2
VDL	Orthosiphonblätter, geschn.	2221B101213	1
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	17270202	2
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	12268912	1
Caelo	Oxycodonhydrochlorid	15220205	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pappelknospen	12027506	1
Caelo	Pappelknospen	70864257	1
Klenk	Pappelknospen	3260A120828	1
Caelo	Pappelknospen	12027504	1
an	Passionsblumenkraut, geschn.	13141212	1
Anzag	Passionsblumenkraut, geschn.	1207211669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049116	4
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031703	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031704	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049108	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	1011A-01669	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031701	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031715	7
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031716	3
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031712	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12101301	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	13141201	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	15085105	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031706	3
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	11049111	1
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	13141202	7
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031710	13
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031705	4
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	13141205	4
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031714	2
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	12031717	9
Caelo	Passionsblumenkraut, geschn.	13141203	2
Klenk	Passionsblumenkraut, geschn.	4231A120329	2
Klenk	Passionsblumenkraut, geschn.	A120329	2
Klenk	Passionsblumenkraut, geschn.	4231A-110913	1
Caelo	Petersilienfrüchte	PrüfNr.2814A-01550	1
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A091120	2
Klenk	Petersilienfrüchte	7370A09120	1
Caelo	Petersilienkraut, gerebelt	12376601	2
Caelo	Petersilienkraut, gerebelt	51978126	1
Caelo	Petersilienkraut, gerebelt	12376603	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Petersilienkraut, gerebelt	12376602	2
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	12080309	1
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	12080304	1
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	13156003	1
Caelo	Petersilienwurzel, geschn.	13156005	1
Gahlke	Petersilienwurzel, geschn.	20872	1
Gehe	Petersilienwurzel, geschn.	6441A110210	3
Klenk	Petersilienwurzel, geschn.	6441A150811	1
Klenk	Petersilienwurzel, geschn.	6441A120606	5
Klenk	Petersilienwurzel, geschn.	6441A121024	4
Klenk	Petersilienwurzel, geschn.	6441A120283	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	266772	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	275295	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	246514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	272956	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	279634	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	279214	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	281282	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	281043	3
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	271499	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	285914	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	276514	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	278679	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	279914	2
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	255719	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	282509	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	20061202	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11327803	5
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	20111215	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11294409	2
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11327801	2
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11327808	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	1132803	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266903	5
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266908	8
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B090928	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030805	5
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	Int.Ch.:313011	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	ChB:311092	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030806	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	5091307	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030809	2
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030808	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	8101301	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12032311	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030804	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	161212	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266912	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13214706	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	6011403	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13214720	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	14083102	2
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	14221701	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	14339202	2
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13214707	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	268320	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12054149	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030807	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11294401	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13214705	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266904	3
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	11347609	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A1209-13	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12032319	2
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13105001	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	17117806	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	17292709	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	18287701	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	17292702	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	13030808-3401310161	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266908-343431160	1
Caesar & Loretz GmbH	Pfefferminzblätter, geschn.	11294411	1
Fagron	Pfefferminzblätter, geschn.	1234567	2
Fagron	Pfefferminzblätter, geschn.	13030803	3
Fiebig ek:9.84EUR 24.09...	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A110512	5
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	22218	1
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	20975	3
Galke	Pfefferminzblätter, geschn.	22783	3
Gehe	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B130717A	1
Gehe	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B130717B	1
Caelo	Pfefferminzblätter, geschn.	12266913	9
Hepart AG	Pfefferminzblätter, geschn.	B-185	5
HiperScan	Pfefferminzblätter, geschn.		1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	1209211505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A-101013	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	1001311505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A110207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	1913A-01505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A121009	6
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2183A120913	2
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A120718	3
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A130320	6
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	216A121029	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A121206	14
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	A121009	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A111207	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	A130806	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B130717	10
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	CH.2161B080818	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A130806	7
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A13020	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161B140321	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A151119	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181a120913	3
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181B180727	2
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A190508-06	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	4513E1503	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A07020203	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A-120913	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A100323	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A120913	34
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	4113Q1505	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A171025	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181a171109	1
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A190508	2
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A121029	17
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A180130	2
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2161A-121206	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Kräuter-Schulte	Pfefferminzblätter, geschn.	56254	1
nachprüfung	Pfefferminzblätter, geschn.	C1327	1
Noweda	Pfefferminzblätter, geschn.	2911U-01505	1
Bombastus	Pfefferminzblätter, geschn.	273843	2
Klenk	Pfefferminzblätter, geschn.	2181A101013	6
Probe	Pfefferminzblätter, geschn.	1223456	1
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	P221379	7
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B-120	1
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B243	1
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B-725	2
Wolf	Pfefferminzblätter, geschn.	B725	1
Klenk	Pfingstrosenwurzel, geschn.	B110916	2
Klenk	Pfingstrosenwurzel, geschn.	6421B120327	1
BLS	Phenobarbital	67056	5
Fagron	Phenobarbital	13G05-N09	1
Fagron	Phenobarbital	15G07-B06-311718	1
Fagron	Phenobarbital	16G20-B04-328344	3
Fagron	Phenobarbital	B01-3639508	1
Fagron	Phenobarbital	19G23-B01-363958	1
Fagron	Phenobarbital	18C07-B01-347288	4
Fagron	Phenobarbital	15I18-B08-318544	1
Fagron	Phenobarbital	18H15-B01-354934	2
Fagron	Phenobarbital	19G23-B01-363364	1
Fagron	Phenobarbital	19G23-B01-365593	1
Th. Geyer	Phenobarbital	70510	8
Th. Geyer	Phenobarbital	67045	2
Caelo	Phenol	11163802	1
Caelo	Phenol	11163801	1
Caelo	Phenol	11163809	1
Caelo	Phenol	7061305	1
Caelo	Phenol	12223014	1
Caelo	Phenol	12223020	1
Caelo	Phenol	12223022	1
Caelo	Phenol	12223001	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyll…	11085807	4
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyll…	12287805	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyll…	11085811	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyll…	12379903	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyll…	12287810	1
Caelo	Podophyllumharz (aus Podophyll…	82433349	1
-	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	2011A-01445	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	11049212	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266703	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	11049202	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266608	6
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	2712E-01445	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266609	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	6051301	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266708	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	13067903	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266705	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266614	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	13352701	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266707	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266611	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266608	2
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266605	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	12266611	1
Caelo	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	13352701-3518411022	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	B120822	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	1201B120822	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	1201B110809	1
Klenk	Pomeranzenblüten (Blütenblätter)	3613m-01445	1
Bombastus	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	278233	4
Bombastus	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	274240	3
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	12239203	3
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	12067402	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	17111201	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	12067405	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	4312M-01531	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	13049001	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	21101302	1
Caelo	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	27011403	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	511B110321	2
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	2711B111207	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	511B120830	4
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	511A110411	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	B120830	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	C130226	3
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	511C130226	1
Klenk	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	3613M-01531	1
kräuter schulte	Pomeranzenschalen, bittere, ge...	51265	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verreibung (R...	12D04-N01	1
Fagron	Prednisolon 1:10 Verreibung (R...	12L19-N06	1
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	12105201	1
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	12105203	1
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	12150205	1
Caelo	Preiselbeerblätter, geschn.	11334302	1
Klenk	Preiselbeerblätter, geschn.	2431B101006	2

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	276777	3
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	273387	3
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	270500	2
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	278926	1
Bombastus	Queckenwurzelstock, geschn.	262175	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10049614	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10049618	2
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10349705	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	10349704	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	3712I-02180	1
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	12186817	3
Caelo	Queckenwurzelstock, geschn.	12186705	1
Caesar/Noweda	Queckenwurzelstock, geschn.	12186813	4
Galke	Queckenwurzelstock, geschn.	18781	1
Gehe	Queckenwurzelstock, geschn.	12186704	1
Gehe	Queckenwurzelstock, geschn.	283061	1
Kräuter Schulte	Queckenwurzelstock, geschn.	53016	2
-	Quendelkraut, geschn.	131023	1
-	Quendelkraut, geschn.	130685	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11031203	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805	5
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374805i.O.	1
Caelo	Quendelkraut, geschn.	4501A120813	2
Caelo	Quendelkraut, geschn.	13086805	3
Caelo	Quendelkraut, geschn.	11374803	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Quendelkraut, geschn.	11374802	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Finze	Quendelkraut, geschn.	11031204	1
Gehe	Quendelkraut, geschn.	1090413	1
vedono	Quendelkraut, geschn.	11374807	2

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rautenkraut, geschn.		1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	9336802	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148804	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148806	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148801	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	11371803	1
Caelo	Rautenkraut, geschn.	12148803	2
Gehe	Rautenkraut, geschn.	12148802	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	A120207	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A120207	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A07020601	1
Klenk	Rautenkraut, geschn.	4361A100707	3
Bombastus	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043806	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043819	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	9071201	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043817	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043816	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043826	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193106	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	23061402	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043809	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043816	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043818	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043825	2
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043822	1
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193104	4
Caelo	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193109	1
Fagron	Rhabarberwurzel, gepulvert	11043821	1
Hedinger	Rhabarberwurzel, gepulvert	13193110	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11265902	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057810	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211903	4
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057818	2
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	10071302	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211908	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11321806	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	15101301	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235201	2
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	25111305	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	14155404	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211904	2
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211902	3
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235205	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	11057804	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	12211906	1
Caelo	Rhabarberwurzel, geschn.	13235203	1
Gehe	Rhabarberwurzel, geschn.	13235208	2
Klenk	Rhabarberwurzel, geschn.	6891B111118	1
Klenk	Rhabarberwurzel, geschn.	7761B130514	2
Phoenix	Rhabarberwurzel, geschn.	11057817	3
Phönix	Rhabarberwurzel, geschn.	12211905	3
vedono	Rhabarberwurzel, geschn.	12211907	6
Bombastus	Ringelblumenblüten	268626	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ringelblumenblüten	12221706	2
Caelo	Ringelblumenblüten	13235503	3
Caelo	Ringelblumenblüten	15291501	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221710	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221705	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221511	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221508	1
Caelo	Ringelblumenblüten	122221707	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221708	3
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3356319071	1
Caelo	Ringelblumenblüten	12221510-3435311151	1
Caelo	Ringelblumenblüten	13235502	3
galke,	Ringelblumenblüten	12028	1
Bombastus	Ringelblumenblüten	280306	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1250A110511	1
Klenk	Ringelblumenblüten	C120321	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B120312	1
Klenk	Ringelblumenblüten	1241B130517	1
Wolf	Ringelblumenblüten	23342	1
Anzag	Ringelblumenblüten, geschn.	12221706	12
Bahnhof-Apotheke	Ringelblumenblüten, geschn.	17-121106	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	270046	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	253620	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	279632	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	275813	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	275128	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	207294	1
Bombastus	Ringelblumenblüten, geschn.	234997	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13235502	9
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	295556	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	22061203	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12071201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187612	12
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187610	3
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	27101201	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	19111206	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11187611	3
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	31121202	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	5021305	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221705	4
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	11221407	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221704	13
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	8041302	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	3061301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221707	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	21091301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221710	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	9112013C	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13235501	4
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	9121303	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	18121301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13235505	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13410202	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	15040301	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	10291904	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221701	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	122221704	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	1187612	2
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221708	11
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	13235506	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	AKD1	1
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	1325502	1
Gehe	Ringelblumenblüten, geschn.	260205	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B130517	6
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B150902	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241N151209	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B160530	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B120419	2
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	112211448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1240A110418	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	204311448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B130321	5
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	3013E1448	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	B130517	2
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B140211	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B130927	1
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B110118	2
Noweda	Ringelblumenblüten, geschn.	12221709	9
Klenk	Ringelblumenblüten, geschn.	1241C120321	4
Fagron	Ringelblumenblüten, geschn.	1241B120312	4
Sanacorp	Ringelblumenblüten, geschn.	12221601	4
Caelo	Ringelblumenblüten, geschn.	12221502	2
Caelo	Rosenblüten	12380008	2
Galke	Rosenblüten	22641	2
Klenk	Rosenblüten	1561A121016	1
Caelo	Rosenblüten	12380004	1
Klenk	Rosenblütenblätter, geschn.	1561A110404	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	10306514	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304901	3
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304906	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304904	4
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11011301	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380001	4
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	11304912	2
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380008	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	13194403	4
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	10113211	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380007-3357319071	1
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	12380004	2
Caelo	Rosenblütenblätter, geschn.	13194402	1
Klenk	Rosenblütenblätter, geschn.	1561B101210	2
Klenk	Rosenblütenblätter, geschn.	1561A121016-34023101	1
kräuter schulte	Rosenblütenblätter, geschn.	47543	1
Richter	Rosenblütenblätter, geschn.	P236157	1
Akazie	Rosmarinblätter, geschn.	20.09.2015	1
Bahnhof-Apotheke	Rosmarinblätter, geschn.	7-120915	1
Bomastus-Werke/Phönix	Rosmarinblätter, geschn.	298424	2
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	277128	1
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	281248	1
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	270171	1
Bombastus	Rosmarinblätter, geschn.	281843	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193402	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193404	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193408	6
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	5041302	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	IntCh:313060	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	12225902	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128801	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128802	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128806	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	13128805	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	28051404	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	14082901	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	14159601	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	1415901	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	2261A7020901	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	17352502	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193406	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	11193405	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	15125001	2
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	15125008	1
Caelo	Rosmarinblätter, geschn.	15428003	1
Galke	Rosmarinblätter, geschn.	21390	1
Galke	Rosmarinblätter, geschn.	19813	1
Galke	Rosmarinblätter, geschn.	22777	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	301401	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A120224	18
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	A130201	2
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.		1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	61A131118	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A170803	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A140910	4
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2216A170803	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A130201	29
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A160329	2
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	112E-01510	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A160905	5
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A150622	6
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A081117	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261a160329	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A131118	13
Noweda	Rosmarinblätter, geschn.	2261A100916	1
Noweda	Rosmarinblätter, geschn.	15428011	1
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261a120224	2
Klenk	Rosmarinblätter, geschn.	2261A170317	1
Anzag ek:2,50EUR 15.09.12	Rosskastanienblätter, geschn.	2551B111013	7
Apotheke Bühlau	Rosskastanienblätter, geschn.	100416	1
Caelo	Rosskastanienblätter, geschn.	11063503	2
Gehe	Rosskastanienblätter, geschn.	2551B131024	1
Klenk	Rosskastanienblätter, geschn.	255100903	1
Klenk	Rosskastanienblätter, geschn.	N130124	2
Klenk	Rosskastanienblätter, geschn.	2551N130124	3
Klenk	Rosskastanienblätter, geschn.	2551B081223	1
Galke	Rosskastanienblüten, geschn.	2614	1
Klenk	Rosskastanienblüten, geschn.	1440A110311	3
Richter	Rosskastanienblüten, geschn.	s-09/09	1
Kräuter Schulte	Roter Tee	52029	1
Aurica	Rotkleeblüten	521206331	1
Aurica	Rotkleeblüten	521203442	1
Aurica/Anzag	Rotkleeblüten	521303918	1
Galke	Rotkleeblüten	23128	2
Klenk	Rotkleeblüten	7470A130311	1
Klenk	Rotkleeblüten	811Q-07163	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A110727	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640a130122	1
Klenk	Rotkleeblüten	1640A130122	15
Kräuter Schulte	Rotkleeblüten	53778	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	1024407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	10244407	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	12170605	2
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	15029505	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	11293101	4
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	512U-01473	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	12170603	1
Klenk	Ruhrkrautblüten, geschn.	1591A110511	13
Klenk	Ruhrkrautblüten, geschn.	1591A-110511	1
Caelo	Ruhrkrautblüten, geschn.	12170602	2
VDL	Ruhrkrautblüten, geschn.	10244406	1
C	Ruprechtskraut, geschn.	11147810	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147807	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147804	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	8121203	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147813	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319305	1
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319304	2
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	11147812	3
Caelo	Ruprechtskraut, geschn.	12319302	1
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	A110621	6
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951A110621	7
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B121218	2
Klenk	Ruprechtskraut, geschn.	3951B12118	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12-B06295483	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	13K12B06295483	1
Fagron	Rutosid-Trihydrat	L14050127	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Safran (Gewürz)	384A110608	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A-120410	1
Klenk	Safran (Gewürz)	384A130320	2
Klenk	Safran (Gewürz)	384a120410	1
Caelo	Safran in Fäden	10184811	2
Caelo	Safran in Fäden	11071310	1
Caelo	Safran in Fäden	15101305	1
Caelo	Safran in Fäden	21011403	1
Caelo	Safran in Fäden	12108311	2
Caelo	Safran in Fäden	10184822	1
Caelo	Safran in Fäden	12108308	2
Fagron	Safran in Fäden	380A120416	1
Klenk	Safran in Fäden	380A130613	1
Anzag ek: 3,06 11.09....	Salbeiblätter, geschn.	2301A120403	38
Aurica	Salbeiblätter, geschn.	521204613	1
Bahnhof-Apotheke	Salbeiblätter, geschn.	3-121018	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	270115	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	271253	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	277512	1
Bombastus	Salbeiblätter, geschn.	255381	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056109	5
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22061201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22081203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	31081202	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1209211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056123	5
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	410211513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	111012004	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11056125	3

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347508	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12112101	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	22111203	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	20121201	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347511	9
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347509	4
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12021302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	103311513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370001	18
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	15041304	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347513	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370006	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	17061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	25061302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	312010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	26081301	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370004	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	14111315	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	9121302	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370015	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	8011420	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13011405	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370017	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266603	2
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266605	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266606	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266621	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	13266626	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370013	3
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	279939	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	11347503	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12380009	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	1237003	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	123770010	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370011	11
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003-3359319071	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3477312161	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014-3541411092	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370014	8
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370009	12
Caesar & Loretz GmbH ...	Salbeiblätter, geschn.	11056121	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	11347502	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370002	4
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370010	16
Caesar & Loretz GmbH,...	Salbeiblätter, geschn.	12370016	9
Finze	Salbeiblätter, geschn.	2301A110204	7
Galke	Salbeiblätter, geschn.	21015	3
gehe 07.12.2013	Salbeiblätter, geschn.	2301/7120403	1
Kenk / Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	2301A130904	2
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	C120126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12126	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301a120403	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301c120126	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C12026	1
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301C120126	16
Klenk	Salbeiblätter, geschn.	2301A110420	2
Nachprüfung 21.11.11	Salbeiblätter, geschn.	C1247	1
Phoenix	Salbeiblätter, geschn.	231C130326	1
Caelo	Salbeiblätter, geschn.	12370003	4
Wolf	Salbeiblätter, geschn.	B735	1
Galke	Sanikelkraut, geschn.	23097	1
Caelo	Sarsaparille, geschn.	13079201	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	6561B111108	1
Klenk	Sarsaparille, geschn.	B111108	1
Caelo	Sauerampferkraut, geschn.	130546	1
Gahlke	Sauerampferkraut, geschn.	21479	1
Caelo	Sauerampferkraut, geschn.	13289502	2
Kräuter-Schulte	Sauerampferkraut, geschn.	55272	1
Caelo	Sauerdornbeeren	11058320	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217103	3
Caelo	Sauerdornbeeren	12217106	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217111	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217113	2
Caelo	Sauerdornbeeren	12217116	1
Caelo	Sauerdornbeeren	16224202	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217107	1
Caelo	Sauerdornbeeren	1221707	1
Caelo	Sauerdornbeeren	12217109	4
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	10367019	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	12042301	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	10367014	1
Caelo	Sauerkirschenstiele, geschn.	12042307	1
Aurica / 11	Schachtelhalmkraut, geschn.	521302898	1
Bomba/AHD	Schachtelhalmkraut, geschn.	280449	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	273963	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	275891	3
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	264100	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	272552	2
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	265924	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	278107	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	18111304	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	6011401	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	280647	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	268321	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	264101	1
Bombastus	Schachtelhalmkraut, geschn.	274714	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344309	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11021901	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076302	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	3091201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076306	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	8101201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	17101203	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	20111212	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076303	13
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	2658181	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10328901	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	1288804	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	8041301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	8051302	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288802	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	6081304	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	311042	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159702	10
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159706	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13091301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159704	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	9101313	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	30101305	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344305	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	2011408	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344304	5
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344311	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13350301	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13350309	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	15015404	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10328915	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11021904	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076307	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288808	9
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	282573	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13200201	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375520	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159705-3387310190	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13153702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	1359702	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159705	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344303	6
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288809	3
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13159702-3464312101	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344302	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375510	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288801	16
Euro OTC	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A130610	5
Finze	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076305	8
Galke	Schachtelhalmkraut, geschn.	19663	5
Galke	Schachtelhalmkraut, geschn.	22061	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375515	1
Gehe	Schachtelhalmkraut, geschn.	11076301	4
Gehe	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288803	14
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A111124	4
Hepart AG	Schachtelhalmkraut, geschn.	B-695,kbA	1
Hubertus Apotheke	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831C140403	1
KBA Ware	Schachtelhalmkraut, geschn.	21879	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831a120611	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	2213U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A121018	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120903	8
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A110922	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120018	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A1230726	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831c131104	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831C131104	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A11124	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	4713U01642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A110601	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120529	8
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	4413Q1642	1
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120611	10
Noweda	Schachtelhalmkraut, geschn.	12231401	6
Klenk	Schachtelhalmkraut, geschn.	3831A120726	18

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344306	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288804	11
Phönix	Schachtelhalmkraut, geschn.	12288807	2
Sanacorp	Schachtelhalmkraut, geschn.	13344307	1
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.	10375507	2
Caelo	Schachtelhalmkraut, geschn.		2
Wolf	Schachtelhalmkraut, geschn.	B-695	1
Wolf	Schachtelhalmkraut, geschn.	B233885	4
Klenk	Schafgarbenblüten, gerebelt	4181A121130	1
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12267702	1
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12363005	5
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	13350507	1
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12267703	2
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12363002	6
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	12338306	1
Caelo	Schafgarbenblüten, gerebelt	70139427	1
Klenk	Schafgarbenblüten, gerebelt	A110816	3
Alfred Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	19861	1
Anzag 12.11.12 ek:3,85	Schafgarbenkraut, geschn.	11280513	1
Bahnhof-Apotheke	Schafgarbenkraut, geschn.	7-121011	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	274610	2
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	276498	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	274284	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	15006702	1
Bombastus	Schafgarbenkraut, geschn.	275964	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	10101205	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11218404	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280517	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280511	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11306301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338304	15
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338305	7
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	5021302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379602	9
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379603	7
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338311	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	16041302	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	H-220313-1	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029104	5
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	29071301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	10081301	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029106	10
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029105	4
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	9101311	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	16102013E	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379606	9
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	9121304	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379607	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	8011421	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	27011404	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13381810	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13381805	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	14018503	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	1408510	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	15006713	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	15006720	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	15006708	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029108	9
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12336306	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029103	13
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280514	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338306-3358319071	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	1309106	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	11280512	9
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	18304002	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	18304016	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	18088002	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	18304013	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12338303	10
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	12379601	9
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029107-3418310182	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13029107-3436311151	1
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	13381806	2
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	130929105	1
Caesar & Lorenz	Schafgarbenkraut, geschn.	12379605	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Schafgarbenkraut, geschn.	11306303	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Schafgarbenkraut, geschn.	12338306	3
Fagron	Schafgarbenkraut, geschn.	3613M-0165	1
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	21295	2
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	22048	7
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	23318	1
Galke	Schafgarbenkraut, geschn.	23735	1
Gehe	Schafgarbenkraut, geschn.	1128503	1
Gehe	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A111122	5
Gehe	Schafgarbenkraut, geschn.	279023	3
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	15333007	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A101102	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A110111	16
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	A130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A130710	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181130709	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181B130709	2
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181a11011	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181a130513	1
Klenk	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A121130	12
nachprüfung	Schafgarbenkraut, geschn.	C1320	1
Noweda	Schafgarbenkraut, geschn.	12378603	1
Noweda	Schafgarbenkraut, geschn.	13381804	2
Phagron	Schafgarbenkraut, geschn.		3
Caelo	Schafgarbenkraut, geschn.	18088008	1
Phönix	Schafgarbenkraut, geschn.	4181A130513	10
Wolf	Schafgarbenkraut, geschn.	230010	1
Wolf	Schafgarbenkraut, geschn.	B230010	9
Caelo	Schlehdornblüten	12178101	2
Caelo	Schlehdornblüten	11206906	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178104	4
Caelo	Schlehdornblüten	12178105	1
Caelo	Schlehdornblüten	12178102	9
Caelo	Schlehdornblüten	12178103	2
Klenk	Schlehdornblüten	2612E-01468	1
Caelo	Schlehdornblüten, gerebelt	1150N101109	2
Klenk	Schlehdornblüten, gerebelt	N101109	2
Klenk	Schlehdornblüten, gerebelt	1150n101109	1
Kräuter Schulte	Schlehdornblüten, gerebelt	53233	2
Aurica / 11	Schlüsselblumenblüten	521301234	1
Aurica/Gehe	Schlüsselblumenblüten	521203308	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206810	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206808	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	5021303	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	9021301	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	25091306	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206807	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	1308660	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086608	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13276904	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374404	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	113744044	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374402	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374401	10
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086603	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	5
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10207104	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206803	4
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206804	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	10072509	1
Galke	Schlüsselblumenblüten	22612	2
Gehe	Schlüsselblumenblüten	11374401	1
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086605	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B100414	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B110314	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	A111018	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	B130808	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A-100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1540A100907	1
Klenk	Schlüsselblumenblüten	1541B110314	7
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11206811	4
Caelo	Schlüsselblumenblüten	11374403	3
Sanacorp	Schlüsselblumenblüten	1541B130808	6
Caelo	Schlüsselblumenblüten	13086602	3
VDL	Schlüsselblumenblüten	11206806	1
Weltecke / GEHE	Schlüsselblumenblüten	63011112	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	13087005	3
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	10382009	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	10382013	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	12064503	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	10382012	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	12064506	4
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	24011301	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	5010E-02159	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	Int.Ch:318090	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	13087004	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	4021410	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	10382010	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	13067001	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	13087001	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	71653517	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	13087005-3534411072	1
Caelo	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	13087002	4
Klenk	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	6461A100511	1
Klenk	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	B130218	3
Noweda	Schlüsselblumenwurzel, geschn.	12064504	4
-	Schöllkraut, geschn.	810I-01632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	1406111632	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schöllkraut, geschn.	311092	1
Galke	Schöllkraut, geschn.	20937	3
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A110301	6
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A120611	4
Klenk	Schöllkraut, geschn.	4711E-01632	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731A130904	5
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731B100205	1
Klenk	Schöllkraut, geschn.	3731K120904	4
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	9373913	1
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	12115902	1
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	12168804	1
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	12168810	3
Caelo	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	80558228	1
Klenk	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	2251a110204	1
Nachprüfung	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	1003	1
Sanacorp	Schwarze Johannisbeerblätter, ...	2251A110204	4
Caelo	Schwarze Senfsamen	12189307	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	14057702	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	16139102	1
Caelo	Schwarze Senfsamen	13038904	1
Klenk	Schwarze Senfsamen	7430A120813	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	17196303	4
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A120712	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16051810	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009702	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208602	5
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208601	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350202	16
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350208	7
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350204	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350210	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350211	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097705	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350209	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097704	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358302	13
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	25011401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13358304	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	23061401	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162810	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293702	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162802	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15131102	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214707	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214713	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350205	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12208604	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	11276701	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12009703	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214714	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16051807	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15131101	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16272704	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293706	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214707	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097701	11
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097702	4

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	2015Q-02244	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	17196306	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162807	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162810	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14245601	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293701	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293710	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15131104	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214703	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16272703	6
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16272707	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16333501	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	1633503	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	17196301	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15131105	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214706	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14162808	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293713	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	15214708	4
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350202-3369319012	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	13097706	2
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	12350207	5
Caesar/ Noweda	Schwarze Senfsamen, gepulvert	14293711	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16333503	3
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	17276404	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	A130422	1
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A130422	3
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A140923	2
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434A150608	4
Klenk	Schwarze Senfsamen, gepulvert	7434a150608	1
Noweda/Henry Lamotte	Schwarze Senfsamen, gepulvert	1493708	1
Caelo	Schwarze Senfsamen, gepulvert	16051802	3
Caelo	Schwarzer Pfeffer	11193911	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192304	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192306	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192305	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	12192309	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	15395310	1
Caelo	Schwarzer Pfeffer	13221110	1
Klenk	Schwarzer Pfeffer	A130415	2
PHOENIX 19.05.2014	Schwarzer Pfeffer	13221105	1
Akazie	Schwarzkümmelsamen	20.09.2015	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121916	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	10121915	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233502	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358901	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358906	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326405	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13326406	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359903	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	14359905	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115710	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358903	2
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115708	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	15300401	3
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115706	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233507	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	13122013b	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	16115703	2
Chiesi/Phönix	Schwarzkümmelsamen	14359906	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hepart AG	Schwarzkümmelsamen	20720,kbA	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358902	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	12358904	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	7330A120703	1
Klenk	Schwarzkümmelsamen	A120703	1
Caelo	Schwarzkümmelsamen	11233503	1
Spinnrad	Schwarzkümmelsamen	11931059	1
Spinnrad/Phoenix	Schwarzkümmelsamen	613310592	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen		1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	20720	8
Wolf	Schwarzkümmelsamen	B-471	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	207204	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L310F141b	6
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F1713	1
Wolf	Schwarzkümmelsamen	L402F171b	3
5N Plus Lübeck GmbH/ ...	Schweres basisches Bismutnitrat	12146908	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	12146902	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	12146911	3
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	4513M-01186	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	12146913	2
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	M468105	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	12146903	4
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	10013208	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	10F09-N13	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	10013213	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	11052805	1
Caelo	Schweres basisches Bismutnitrat	11052809	1
Caesar & Loretz/ Noweda	Schweres basisches Bismutnitrat	12145701	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	1309211186	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	12C08-N06	3
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	12D26-N03	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	1001311186	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	13C15-N05	3
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	13H28-B04-291385	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	11D28-N16	1
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	13B25-N02	3
Fagron	Schweres basisches Bismutnitrat	11/13-N01	1
Merck	Schweres basisches Bismutnitrat	75419201	1
Noweda	Schweres basisches Bismutnitrat	13/01-N02	1
Purren Apotheke	Schweres basisches Bismutnitrat	11H31-N06	1
Sanacorp	Schweres basisches Bismutnitrat	12146909	2
Caelo	Schweres basisches Magnesiumca...	2091303	1
Caelo	Schweres basisches Magnesiumca...	13123505	1
Caelo	Schweres basisches Magnesiumca...	13123502	1
Caelo	Schweres basisches Magnesiumca...	7011404	1
Caelo	Schweres basisches Magnesiumca...	13123504	2
Caelo	Schweres basisches Magnesiumca...	12135404	1
Euro OTC	Schweres basisches Magnesiumca...	1305024-01	1
Fagron	Schweres basisches Magnesiumca...	12F20-N04	1
Euro OTC	Schweres basisches Magnesiumca...	1211005-01	4
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1205012-01	1
Euro OTC	Schweres Magnesiumoxid	1012033-01	1
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, geschn.	54524	2
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, geschn.	54977	1
Kräuter Schulte	Seifenwurzel, rot, geschn.	54500	1
Klenk	Selleriefrüchte	7140A170210	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319105	2
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319107	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270009	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	10270012	1
Caelo	Selleriewurzel, geschn.	12319108	1
Klenk	Selleriewurzel, geschn.	6091A110110	1
Caelo	Senfsamen, weiß	15120304	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	7254a110823	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375701	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375705	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375706	2
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375704	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375705	4
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	13224804	3
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	13224801	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	12375702	1
Klenk	Senfsamen, weiß, gepulvert	7254A141202	1
Caelo	Senfsamen, weiß, gepulvert	11114409	1
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	11193307	1
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	15363922	1
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	17223202	1
Caelo	Sennesblätter, gepulvert	14347606	1
Caleo/ Fiebig	Sennesblätter, gepulvert	15363902	1
Fiebig	Sennesblätter, gepulvert	15363920	1
Klenk	Sennesblätter, gepulvert	2331B150903	1
Bomba/AHD	Sennesblätter, geschn.	280008	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280448	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273547	3
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	278109	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	273474	1
Bombastus	Sennesblätter, geschn.	280581	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277304	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	806211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277305	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277316	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18071201	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2909211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	711211514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1273103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273107	9
Caelo	Sennesblätter, geschn.	103311514	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273105	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1803311514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11041009	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273114	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2231B13014	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2413Q01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273120	5
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	9071302	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12276111	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	313082	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5091306	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136703	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316703	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	15101303	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	111113a	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	21011401	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12369903	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14183805	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306310	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306311	2

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sennesblätter, geschn.	14306324	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273106	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273115	11
Caelo	Sennesblätter, geschn.	10126502	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273111	10
Caelo	Sennesblätter, geschn.	19135513	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	19135519	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	191355003	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273118	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	3813E1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	4113Q1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	5013U01514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	131316701	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	2331B120521	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	514R1514	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18046104	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18046209	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273104	2
Caelo	Sennesblätter, geschn.	18046110	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	19135501	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115503	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273113	3
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273119	4
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136704	13
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705-3489312103	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136706	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	1316706	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277303	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277308	3
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	11277314	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	12273103	11
Caesar & Loretz GmbH,...	Sennesblätter, geschn.	13136708	7
Caesar&Loretz GmbH D-...	Sennesblätter, geschn.	12115504	4
Cealo	Sennesblätter, geschn.	12273116	15
Fagron	Sennesblätter, geschn.	314Q1514	1
Galke	Sennesblätter, geschn.	21778	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136705	4
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A100525	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B120403	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B150903	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B110907	2
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C120614	8
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331B130214	5
Klenk	Sennesblätter, geschn.	B130214	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331C130326	16
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331c130326	1
Klenk	Sennesblätter, geschn.	2331A110207	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136718	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	13136724	1
Phönix 10.01.2014	Sennesblätter, geschn.	13136707	1
Sanacorp	Sennesblätter, geschn.	13136701	6
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277307	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	11277301	1
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12115501	5

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Sennesblätter, geschn.	12273101	4
Kräuter Schulte	Silberwurzkraut, geschn.	38970	1
Klenk	Sonnenblumenblüten, geschn.	1711I-07036	1
Klenk	Sonnenblumenblüten, geschn.	1701B091013	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	13193302	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	13193308	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	15010802	1
Galke	Spargelwurzelstock, geschn.	20178	1
Caelo	Spargelwurzelstock, geschn.	13071002	1
Klenk	Spargelwurzelstock, geschn.	6151B100332	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113007	6
Bahnhof-Apotheke	Spitzwegerichblätter, geschn.	7-121011	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter, geschn.	276453	1
Bombastus	Spitzwegerichblätter, geschn.	275479	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113008	5
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	23121304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315707	2
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	8061208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	17071201	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315715	9
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315712	2
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	15101204	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315711	4
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	20111208	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12225802	5
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	19121202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12225804	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362902	7
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	22021302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	2031302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362906	7
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	25041301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113001	8
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	11061304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	28061301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	25091305	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	1362903	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	16101304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113005	5
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	15111302	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	20111304	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10011402	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113010	4
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	4021411	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13410603	3
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13410601	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13410612	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	14199202	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	15096301	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	15096308	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13232401	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315705	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	1313007	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10315714	2
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	10328702	2
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12225803	2
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362903-3388311070	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113004-3488312172	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113006	6

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar & Loretz GmbH,...	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362903	33
Caesar & Loretz GmbH,...	Spitzwegerichblätter, geschn.	13113004	13
Cealo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362907	2
Galke	Spitzwegerichblätter, geschn.	20259	1
Galke	Spitzwegerichblätter, geschn.	21598	1
Gehe	Spitzwegerichblätter, geschn.	1080413	1
Hepart AG	Spitzwegerichblätter, geschn.	20832	5
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A130115	6
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A-110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	A110816	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A130716	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4281N111121	1
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A111125	2
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A100615	2
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A110816	2
Klenk	Spitzwegerichblätter, geschn.	427A111125	1
Phoenix	Spitzwegerichblätter, geschn.	4271A11016	1
Sanacorp	Spitzwegerichblätter, geschn.	263401	1
Caelo	Spitzwegerichblätter, geschn.	12362901	1
-	Steinkleekraut, geschn.	811Q-01664	1
Anzag ek:3,13EUR 15.09.12	Steinkleekraut, geschn.	11307605	4
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	8061204	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	19071201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	24081202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307606	6
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307601	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12231703	3
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289202	8
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	11307607	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	122891202	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289203	5
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	25091301	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	22111303	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289206	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289207	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289201	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12231701	3
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	107063	1
Caelo	Steinkleekraut, geschn.	12289205	4
Gehe	Steinkleekraut, geschn.	110324	1
Klenk	Steinkleekraut, geschn.	4151A110324	8
Klenk	Steinkleekraut, geschn.	4151A120912	1
Klenk	Steinkleekraut, geschn.	A110324	6
Phönix	Steinkleekraut, geschn.	1237903	1
Caelo	Sternanis	10169101	1
Caelo	Sternanis	10376403	2
Caelo	Sternanis	11314104	1
Caelo	Sternanis	12226211	1
Caelo	Sternanis	10376405	1
Caelo	Sternanis	11314103	1
Klenk	Sternanis	2690A101026	1
Klenk	Sternanis	2690A111013	3
Klenk	Sternanis	2696B111109	1
Klenk	Sternanis	B111109	1
Klenk	Sternanis	2690A120809	1
Klenk	Sternanis	2690A130903	2
Caelo	Sternanis, geschn.	16253201	2

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	276259	3
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	280890	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	274237	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	272832	1
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	278106	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	279314	3
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	282661	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	278106	2
Bombastus	Stiefmütterchenkraut, geschn.	220232	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291007	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	13091205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291009	3
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	17101205	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	5021304	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	15021301	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	11216103	2
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189203	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	14061311	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	7101303	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12382806	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204	4
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204	10
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A180411	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204-3458312120	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	1289203	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189203	5
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12382802	1
Caelo	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12189204-3463312101	1
Fagron	Stiefmütterchenkraut, geschn.		1
Gehe	Stiefmütterchenkraut, geschn.	11216103	3
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A110303	2
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A120806	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	B130715	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681B130715	5
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A181105	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A-120806	1
Klenk	Stiefmütterchenkraut, geschn.	4681A120806	15
Nachprüfung	Stiefmütterchenkraut, geschn.	10291007	1
Sanacorp	Stiefmütterchenkraut, geschn.	12221-01694	1
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	13040402	1
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	13040401	2
Caelo	Stockrosenblüten, geschn.	10244507	1
Caelo	Sulfamerazin	10218401	1
Fagron	Sulfanilamide	11L01-No8	1
Caelo	Süßer Fenchel	311903	1
Fagron	Süßer Fenchel	2870A130304	3
Fargron/Noweda	Süßer Fenchel	2870A150810	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A140528	2
Klenk	Süßer Fenchel	2870130304A	1
Klenk	Süßer Fenchel	2870A131002	1
Bahnhof-Apotheke	Süßholzwurzel, geschält	17-121112	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	268001	1
Bombastus	Süßholzwurzel, geschält	270192	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	6381A111004	14
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1135904	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351911	4
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	10011301	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351913	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351910	2
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	638a120806	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104503	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13104504	4
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	18121302	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	1351911	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	13194101	5
Caesar & Loretz GmbH,...	Süßholzwurzel, geschält	11034014	1
Galke	Süßholzwurzel, geschält	23538	1
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	268835	1
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	270853	3
Gehe	Süßholzwurzel, geschält	1250213	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	12227112	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a111004	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A121126	27
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130426	21
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130426	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	A130820	3
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130820	4
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A140109	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A130425	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A110531	2
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	638A130820	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381a121126	1
Noweda	Süßholzwurzel, geschält	70226/1	1
Klenk	Süßholzwurzel, geschält	6381A120806	3
Phoenix	Süßholzwurzel, geschält	6381A120611	12
Sanacorp	Süßholzwurzel, geschält	11351906	3
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	277004	1
Caelo	Süßholzwurzel, geschält	11351905	3
aurica/phoenix	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	521206925	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	2901312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	903312151	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	279409	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	5091305	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	285185	2
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	286584	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	278377	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	274921	3
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	3713Q2151	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	13037904	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	10110912	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	12267103	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	13037902	1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...		1
Caelo	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	12267104	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	277004	2
Gehe	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	283316	1
Gehe	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	284243	2
Klenk	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	6391A080905	4
Klenk	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	6391A110421	4
Klenk	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	6390A101020	1
PHOENIX am 27.12.2013	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	281844	1
Bombastus	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	276468	6
Phönix	Süßholzwurzel, ungeschält, ges...	276425	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381818	2
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326703	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taigawurzel, geschn.	10381817	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326707	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A121204	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A101206	1
Klenk	Taigawurzel, geschn.	7011A110714	1
Caelo	Taigawurzel, geschn.	12326701	1
Caelo	Talkum	11318324	4
Caelo	Talkum	28121201	1
Caelo	Talkum	11164313	1
Caelo	Talkum	11164306	1
Caelo	Talkum	12267401	4
Caelo	Talkum	9218303	1
Caelo	Talkum	12267412	7
Caelo	Talkum	11318312	2
Caelo	Talkum	15061301	1
Caelo	Talkum	13146301	1
Caelo	Talkum	13146308	6
Caelo	Talkum	13146307	3
Caelo	Talkum	13146312	4
Caelo	Talkum	2011406	1
Caelo	Talkum	13146316	3
Caelo	Talkum	13146315	1
Caelo	Talkum	12267424	5
Caelo	Talkum	12267423	3
Caelo	Talkum	11318311	3
Caelo	Talkum	11318335	4
Caelo	Talkum	13146302	8
Caelo	Talkum	11318301	1
EuRho	Talkum	1105024-02	1
Euro OTC	Talkum	1205046-01	2
Euro OTC	Talkum	1305022-01	7
Euro OTC	Talkum	1210052-01	4
Euro OTC	Talkum	1305022-02	1
Phönix	Talkum	10148805Retest	1
Caelo	Tang, geschn.	11351109	1
Caelo	Tang, geschn.	14071502	1
Caelo	Tang, geschn.	11352209	1
Klenk	Tang, geschn.	1051A110920	1
Caelo	Tang, geschn.	280172	4
Sanacorp	Tang, geschn.	11351105	1
Caelo	Taubnesselblüten	10081206	1
Caelo	Taubnesselblüten	12152402	2
Caelo	Taubnesselblüten	11371610	5
Caelo	Taubnesselblüten	11371609	3
Caelo	Taubnesselblüten	2101301	1
Caelo	Taubnesselblüten	11371613	2
Caelo	Taubnesselblüten	15299101	1
Caelo	Taubnesselblüten	52470437	1
Galke	Taubnesselblüten	21691	4
Galke	Taubnesselblüten	22704	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A120111	4
Caelo	Taubnesselblüten	11371611	2
Caelo	Taubnesselblüten	12275802	1
Klenk	Taubnesselblüten	1470A080103	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	11371702	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	11371706	3
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	11371709	2
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	11371711	2
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	11371705	1
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	11371712	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	11371703	1
Galke	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	22253	2
Galke	Taubnesselkraut mit Blüten, ge…	19706	1
Bombastus	Tausendgüldenkraut, geschn.	277598	3
Aurica/Phönix	Tausendgüldenkraut, geschn.	520702152	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268608	10
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097605	2
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097609	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	10104012	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	8021302	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	15224102	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268606	14
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12379601	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097602	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	3711B120628	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268601	3
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268605	4
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	12268602	19
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	16240512	1
Caelo	Tausendgüldenkraut, geschn.	18029609	1
Finze	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097610	1
Galke	Tausendgüldenkraut, geschn.	9721	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, geschn.	3711B111216	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, geschn.	B120628	1
Klenk	Tausendgüldenkraut, geschn.	3711B-111216	1
Phoenix	Tausendgüldenkraut, geschn.	11097612	9
Phönix	Tausendgüldenkraut, geschn.	11093612	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031806	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031810	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031809	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031811	1
Caelo	Teufelskrallenwurzel	6331B110426	2
Caelo	Teufelskrallenwurzel	12031803	1
Galke	Teufelskrallenwurzel	20282	2
Galke	Teufelskrallenwurzel	21018	2
Gehe	Teufelskrallenwurzel	1114005	1
Klenk	Teufelskrallenwurzel	10111204	1
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B130129	5
Klenk	Teufelskrallenwurzel	6331B120508	3
Caelo	Theriak, gepulvert	12289301	4
Caelo	Theriak, gepulvert	11082413	1
Caelo	Theriak, gepulvert	2021301	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15101307	1
Caelo	Theriak, gepulvert	412091-2P	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289312	1
Caelo	Theriak, gepulvert	13407304	2
Caelo	Theriak, gepulvert	15026401	3
Caelo	Theriak, gepulvert	11081515	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312501	2
Caelo	Theriak, gepulvert	1531501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312511	1
Caelo	Theriak, gepulvert	14156501	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289307	8
Caelo	Theriak, gepulvert	12189404	2
Caelo	Theriak, gepulvert	12289305	2
Caelo	Theriak, gepulvert	15312508	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289303	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12289306	1
Caelo	Theriak, gepulvert	15312504	1
Caelo	Theriak, gepulvert	12189401	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caesar/Noweda	Theriak, gepulvert	12289309	1
Klenk	Theriak, gepulvert	12189403	1
Aurica	Thymian, gerebelt	521207003	1
Bahnhof-Apotheke	Thymian, gerebelt	17-121112	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	277996	2
Bombastus	Thymian, gerebelt	277466	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	243485	1
Caelo	Thymian, gerebelt	10365807	2
Caelo	Thymian, gerebelt	10365816	1
Caelo	Thymian, gerebelt	8061206	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345004	4
Caelo	Thymian, gerebelt	15101201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	12111201	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345007	5
Caelo	Thymian, gerebelt	21121204	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345001	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345010	6
Caelo	Thymian, gerebelt	29011303	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	22021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	23021304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	26021301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4041301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345014	12
Caelo	Thymian, gerebelt	25041302	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345013	9
Caelo	Thymian, gerebelt	1134514	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13081301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	25091304	1
Caelo	Thymian, gerebelt	29101301	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11121306	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13011402	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048308	2
Caelo	Thymian, gerebelt	16011401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	4021512	1
Caelo	Thymian, gerebelt	13048314	1
Caelo	Thymian, gerebelt	14119001	1
Caelo	Thymian, gerebelt	15104401	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345002	1
Caelo	Thymian, gerebelt	11345006	3
Caelo	Thymian, gerebelt	13048302	2
Caelo	Thymian, gerebelt	13048301	14
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309	4
Caelo	Thymian, gerebelt	10365815	2
Caelo	Thymian, gerebelt	11345011	13
Caelo	Thymian, gerebelt	13048309-3475312161	1
Euro OTC	Thymian, gerebelt	4622A130109	75
Galke	Thymian, gerebelt	19386	2
Galke	Thymian, gerebelt	28719	1
Galke	Thymian, gerebelt	20719	2
Galke	Thymian, gerebelt	1833	1
Gehe	Thymian, gerebelt	4622A110120	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A110728	25
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A120111	35
Hepart AG	Thymian, gerebelt	A130109	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a110728	1
Klenk	Thymian, gerebelt	1910211688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a130109	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A141203	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622B110519	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Thymian, gerebelt	2103311688	1
Klenk	Thymian, gerebelt	A130910	3
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A130910	2
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A12011	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A-120111	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A170207	1
Klenk	Thymian, gerebelt	4622A170905	3
Klenk	Thymian, gerebelt	4622a120111	3
Noweda	Thymian, gerebelt	521303908	1
Bombastus	Thymian, gerebelt	273909	3
Caelo	Thymian, gerebelt		1
Weltecke	Thymian, gerebelt	67101212	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003004	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003009	2
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	22061202	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	110030009	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267604	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267609	3
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003013	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	122676707	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267606	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267602	2
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267610	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267608	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267007	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267201	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	17030712	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	18240501	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	18240505	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	17030709	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	17030708	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	18240506	1
Caelo	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267605	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003012	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	11003014	1
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267601	2
Caesar & Loretz GmbH,...	Tinnevelly-Sennesfrüchte	12267603	1
Klenk	Tinnevelly-Sennesfrüchte	1041B120327	2
Caelo	Tonkabohnen	1078C	1
Caelo	Tonkabohnen	12145101	2
Caelo	Tonkabohnen	12144101	1
Caelo	Tonkabohnen	20111312	1
Noweda	Tonkabohnen	1040A111026	1
Aurica	Tormentillwurzelstock	521304332	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	11102010	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040704	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	10081203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	2512A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040717	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216802	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040707	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	411082-2-P	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	30011405	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	25022014A	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008005	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15085501	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tormentillwurzelstock	14360103	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178203	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178206	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15364316	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216806	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008001	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	15364302	5
Caelo	Tormentillwurzelstock	4753268	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040708	9
Caelo	Tormentillwurzelstock	12040713	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	1914A-02188	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	6911B140227	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14140001	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	15178202	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216803	4
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216805	1
Caelo	Tormentillwurzelstock	14008002	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	12216801	4
Cealo/Gehe	Tormentillwurzelstock	14140006	3
Galke	Tormentillwurzelstock	21091	1
Galke	Tormentillwurzelstock	21744	2
Caelo	Tormentillwurzelstock	13220502	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B131029	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B141114	2
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B150825	4
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B140227	1
Klenk	Tormentillwurzelstock	6911B111013	10
Klenk	Tormentillwurzelstock	6914b120112	1
kräuter schulte	Tormentillwurzelstock	51952	1
Noweda10.02.2017	Tormentillwurzelstock	15364313	3
phönix	Tormentillwurzelstock	15364343	1
Phönix	Tormentillwurzelstock	15364302	1
Richter	Tormentillwurzelstock	P209904	1
Sanacorp	Tormentillwurzelstock	12040712	3
AHD	Tragant, gepulvert	15379906	3
Caelo	Tragant, gepulvert	8081201	1
Caelo	Tragant, gepulvert	9081202	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15121203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	11128905	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14011302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285403	4
Caelo	Tragant, gepulvert	1228503	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15041302	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095203	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13095208	3
Caelo	Tragant, gepulvert	20111305	1
Caelo	Tragant, gepulvert	7021402	1
Caelo	Tragant, gepulvert	13277802	4
Caelo	Tragant, gepulvert	14162205	7
Caelo	Tragant, gepulvert	15085607	1
Caelo	Tragant, gepulvert	153799	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16110802	2
Caelo	Tragant, gepulvert	14162207	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15379907	1
Caelo	Tragant, gepulvert	14162207	2
Caelo	Tragant, gepulvert	13204701	4
Caelo	Tragant, gepulvert	15085606	7
Caelo	Tragant, gepulvert	13277804	4
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Tragant, gepulvert	12108806	1
Caelo	Tragant, gepulvert	1327802	1
Caelo	Tragant, gepulvert	12285408	1
Caelo	Tragant, gepulvert	16110807	2
Caelo	Tragant, gepulvert	16350004	1
Fagron	Tragant, gepulvert	13204705	5
JENNE	Tragant, gepulvert	16110801	1
Caelo	Tragant, gepulvert	15085602	4
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12107-N04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	11g14-n02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	11G14-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	13F21-N01	2
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12F21-N01	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	14F17-N02	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	13A15-N05	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	13F20-N010113/150	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12107-N04022/359	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12I07-No4	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12G23-N06	2
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12I07-N04	1
Fargon/17.07.2013/Now…	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12|07-N04	1
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12A05-N07	3
Fagron	Triamcinolonacetonid 1:10 Verr…	12E23-N01	2
Caelo	Tricalciumphosphat	1056303	1
EuRho	Tricalciumphosphat	13031203	1
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1206002-01	3
Euro OTC	Tricalciumphosphat	1304025-01	2
Fagron	Tricalciumphosphat	12I13-N03	1
Anzag	Trichloressigsäure	12135204	2
apomix	Trichloressigsäure	12G04-M11	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135201	1
Caelo	Trichloressigsäure	12g04m11	1
Caelo	Trichloressigsäure	11294318	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135203	1
Caelo	Trichloressigsäure	12135210	2
Caelo	Trichloressigsäure	6091306	1
Caelo	Trichloressigsäure	14101711	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056203	3
Caelo	Trichloressigsäure	12135207	5
Caelo	Trichloressigsäure	13056212	1
Caelo	Trichloressigsäure	10379401	1
Caelo	Trichloressigsäure	10130802	1
Fagron	Trichloressigsäure	13B19-M04	1
Fagron	Trichloressigsäure	13H22-M04	1
Merck	Trichloressigsäure	12821	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056213	1
Caelo	Trichloressigsäure	13056209	1
Caelo	Trockenperlen Caelo orange	11005811	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347204	1
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	12287902	2
Caelo	Ulmenrinde, geschn.	10347203	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841a120413	1
Klenk	Ulmenrinde, geschn.	841A1101120	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124008	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038701	4
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	1303872	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13038703	2
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	10011403	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	13232107	1
Caelo	Veilchenkraut, geschn.	11124007-3284310662	1
Caelo	Veilchenwurzel	11026704	2
Caelo	Veilchenwurzel	11026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113401	2
Caelo	Veilchenwurzel	1026706	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113404	1
Fagron	Veilchenwurzel	11026705	3
Galke	Veilchenwurzel	21303	1
Klenk	Veilchenwurzel	B111013	1
Klenk	Veilchenwurzel	6831B111013	1
Klenk	Veilchenwurzel	B130102	1
Sanacorp	Veilchenwurzel	11026701	1
Caelo	Veilchenwurzel	13113402	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A100126	2
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	8111202	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12295702	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12295704	4
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	4312M-01674	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12368904	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	14079304	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12368903	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	7102427	1
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12368906	3
Finze	Vogelknöterichkraut, geschn.	10237202	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A120912	1
Klenk	Vogelknöterichkraut, geschn.	4301A121120	3
Caelo	Vogelknöterichkraut, geschn.	12368902	5
-	Vogelmierenkraut, geschn.	2011A-01686	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040501	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040503	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254403	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254401	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	4551B130902	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	14212411	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	16143603	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502-3283310662	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	16143608	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040502	2
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13254404	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	13040504	1
Klenk	Vogelmierenkraut, geschn.	4551b110222	1
Klenk	Vogelmierenkraut, geschn.	4551B090528	1
Phoenix	Vogelmierenkraut, geschn.	18100704	1
Caelo	Vogelmierenkraut, geschn.	14212405	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Aurica / 11	Wacholderbeeren	521301390	1
Aurica/Phönix	Wacholderbeeren	521006043	1
Caelo	Wacholderbeeren	12028610	1
Caelo	Wacholderbeeren	12330505	2
Klenk	Wacholderbeeren	2890A101201	5
Klenk	Wacholderbeeren	2890A120709	14

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Wacholderbeeren	A120709	3
Klenk	Wacholderbeeren	2890a101201	3
Klenk	Wacholderbeeren	2890a120709	1
Klenk	Wacholderbeeren	2890A130513	2
Phoenix	Wacholderbeeren		1
Phönix	Wacholderbeeren	13020903	1
Sanacorp	Wacholderbeeren	12330509	1
Caelo	Wacholderbeeren, zerstossen	13031302	1
Caelo	Wacholderbeeren, zerstossen	14149502	1
Caelo	Wacholderbeeren, zerstossen	13367302	1
Gehe	Wacholderbeeren, zerstossen	13020903	1
Gehe am 27.03.2014	Wacholderbeeren, zerstossen	2890A130513	1
Klenk	Wacholderbeeren, zerstossen	2896B121016	7
Anzag	Waldmeisterkraut, geschn.	12103504	2
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	10375802	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	4409M-01621	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	52236077	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	10375812	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	18031304	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103508	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103510	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103513	2
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103509	1
Caelo	Waldmeisterkraut, geschn.	12103514	1
Gahlke	Waldmeisterkraut, geschn.	22100	1
Klenk	Waldmeisterkraut, geschn.	3601B090114	1
Klenk	Waldmeisterkraut, geschn.	B090114	3
Klenk	Waldmeisterkraut, geschn.	3601B140321	1
Kräuter-Schulte	Waldmeisterkraut, geschn.	52878	1
ANZAG	Walnussblätter, geschn.	12124603	15
Anzag ek: 4,58EUR 25.09...	Walnussblätter, geschn.	2111A120123	9
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103010	5
ApoFit/Noweda	Walnussblätter, geschn.	271137	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	10050416	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103003	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103004	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103007	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103008	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3051301	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1214603	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103001	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124602	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	25041404	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064903	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064906	3
Caelo	Walnussblätter, geschn.	8071502	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126004	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126003	6
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1005903	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124601	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	16044002	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	16044008	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126002	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	3712Q-01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124603-341930192	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	1414Q01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064909	2
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064910	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064902	5
Caelo	Walnussblätter, geschn.	4713U01499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	414Q1499	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	12124605	8
Caelo	Walnussblätter, geschn.	14064904	4
Caelo	Walnussblätter, geschn.	15126008	6
Galke	Walnussblätter, geschn.	21061	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	10050412	1
Gehe	Walnussblätter, geschn.	2111B151028	3
Hepart AG	Walnussblätter, geschn.	A120123	1
Caelo	Walnussblätter, geschn.	11103009	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A110816	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	F-280513-1	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	A130410	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A131029	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A130410	4
Klenk	Walnussblätter, geschn.	2111A-120123	1
Klenk	Walnussblätter, geschn.	211B151028	1
noweda	Walnussblätter, geschn.		1
Bombastus	Walnussschalen, geschn.	711B1206130	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016604	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325606	2
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325605	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11016605	1
Caelo	Walnussschalen, geschn.	11325603	1
Fiebig 16.11.12 ek:2,35	Walnussschalen, geschn.	711B111020	5
Gehe	Walnussschalen, geschn.	711B110128	3
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120613	3
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B080806	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711b120613	1
Klenk	Walnussschalen, geschn.	711B120906	2
-	Wegwartekraut, geschn.	4411I-01634	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034302	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034303	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354302	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	14031315	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354304	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12354306	1
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12369102	3
Caelo	Wegwartekraut, geschn.	12034301	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120123	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	A120123	2
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A080902	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A120307	7
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751a120307	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751c120614	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	3751A-100118	1
Klenk	Wegwartekraut, geschn.	4510I-01634	1
Sanacorp	Wegwartekraut, geschn.	12369101	6
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	66221A101202	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221A101202	4
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374501	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374504	3
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374506	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	6221As101202	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11081803	1
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	11374510	2
Caelo	Wegwartewurzel, geschn.	91338319	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A090311	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221N130201	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	A130304	1
Klenk	Wegwartewurzel, geschn.	6221A130304	1
Bomba/AHD	Weidenrinde, geschn.	280362	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	261615	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277005	3
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	278458	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	277847	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	288869	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	251385	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	292710	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	282270	1
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	281533	2
Bombastus	Weidenrinde, geschn.	161594	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073210	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073201	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185201	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	21011302	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185206	5
Caelo	Weidenrinde, geschn.	11073208	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	2185206	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185208	12
Caelo	Weidenrinde, geschn.	9071301	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180702	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185204	4
Caelo	Weidenrinde, geschn.	12185207	3
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180701	1
Caelo	Weidenrinde, geschn.	13180705-3530411072	1
Galke	Weidenrinde, geschn.	20338	1
Klenk	Weidenrinde, geschn.	811B100910	3
Klenk	Weidenrinde, geschn.	B100910	6
Noweda	Weidenrinde, geschn.	4609A-01305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	12064506	1
Bahnhof-Apotheke	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	17-121107	1
Bombastus	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	281846	2
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	7071201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	9378908	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	29121201	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	2412E-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	1031301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	18031305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	28031318	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	12041301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	21061307	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	13071301	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	10326107	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	2081305	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	412041	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	16081302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	16081304	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	15101302	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	13200203	7
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	31101303	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	15011411	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	13355906	2
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	14267909	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	10326104	5
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	13200201	3
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	13200202-3481312102	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	10326108	14

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	12117701-3371319012	1
Galke	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	47502	1
Galke	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	22347	4
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721C2120321	1
Hepart AG	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	10326110	2
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	C120321	1
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	A120418	1
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721B130528	1
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721A101010	2
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721C120321	10
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721A120418	11
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721C110701	4
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721C130618	4
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	4721A120903	7
Klenk	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	2512U-01641	1
Caelo	Weidenröschenkraut, kleinblüti…	12117701	8
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalblät…	11347318	2
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalblät…	11347311	1
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalblät…	13104702	1
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalblät…	11347316	1
Caelo	Weidenröschenkraut, schmalblät…	13200203	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120005	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349210	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	10349213	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120008	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112801	5
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112809	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	4614M-02030	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140810	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	802929	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140809	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140805	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	15140804	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120006	3
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112807	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	14107803	2
Caelo	Weihrauch-Granulat	12120012-3421310191	1
Caelo	Weihrauch-Granulat	13112803-3494411030	1
Fagron	Weihrauch-Granulat		1
Gahlke	Weihrauch-Granulat	21949	1
vedono	Weihrauch-Granulat	12120009	5
vedono	Weihrauch-Granulat	12120012	1
an	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A130930	2
Bahnhof-Apotheke	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	7-121011	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	264044	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	267551	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	272881	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	267000	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	273287	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	278756	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	10273512	2
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	10273515	6
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	11366001	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	11068206	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	12225104	12
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1222514	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	12225108	7
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	IntCh:313082	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	12225107	5

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	13276703	3
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	15188802	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1518802	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	16025802	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	2225104	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	109076	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1225107	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	12225207	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	52467476	1
Caelo	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1221707	1
Galke	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	21126	3
Gehe	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1351B111207	2
Kenk / Phoenix	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A130307	6
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A110620	5
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A120215	3
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	14101301	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	28101307	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	20121302	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	A130307	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971a120813	2
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1972A120727	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A120813	20
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A120727	13
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971a120215	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A120813-34103101	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A130307-3447	1
Klenk	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	1971A130307-35014110	1
Bombastus	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	275310	2
vedono	Weißdornblätter mit Blüten, ge…	12225103	4
Alliance	Weißdornblüten	13010403	1
Caelo	Weißdornblüten	13010403	5
Caelo	Weißdornblüten	7121201	1
Caelo	Weißdornblüten	11068208	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	2
Caelo	Weißdornblüten	11068209	1
Caelo	Weißdornblüten	13010402	3
Caelo	Weißdornblüten	11068202	1
Caelo	Weißdornblüten	21051301	1
Caelo	Weißdornblüten	25101301	1
Caelo	Weißdornblüten	13253303	1
Caelo	Weißdornblüten	11068206	1
Caelo	Weißdornblüten	13253304	1
Caelo	Weißdornblüten	1351B130819	3
Caesar & Loretz GmbH	Weißdornblüten	11068206	3
Hepart AG	Weißdornblüten	13010401	1
Klenk	Weißdornblüten	1351B111207	4
Klenk	Weißdornblüten	B1112107	1
Caelo	Weißdornfrüchte	11278202	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326308	1
Caelo	Weißdornfrüchte	13101402	2
Caelo	Weißdornfrüchte	12326306	1
Caelo	Weißdornfrüchte	13367203	1
Caelo	Weißdornfrüchte	12326307	2
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B110818	2
Klenk	Weißdornfrüchte	2806B121203	2
Caelo	Weißdornfrüchte	12326304	1
Caelo	Weißer Ton	11041610	1
Caelo	Weißer Ton	11350106	2
Caelo	Weißer Ton	11350115	1
Caelo	Weißer Ton	10176518	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Weißer Ton	11350124	4
Caelo	Weißer Ton	11350107	1
Caelo	Weißer Ton	82043269	1
Caelo	Weißer Ton	13041803	1
Caelo	Weißer Ton	13041835	2
Caelo	Weißer Ton	13041801	2
Caelo	Weißer Ton	13041834	1
Caelo	Weißer Ton	11350107	5
Caelo	Weißer Ton	13041803	1
Caelo	Weißer Ton	11350125	4
Caelo	Weißer Ton	13041835	1
Caelo	Weißer Ton	63033516	1
Klenk	Weißer Ton	424A100819	2
Klenk	Weißer Ton	45131I01190	1
Klenk	Weißer Ton	424A130507	4
Klenk	Weißer Ton	424A130507	2
Bahnhof-Apotheke	Wermutkraut, geschn.	17-121107	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	281000	1
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	265417	2
Bombastus	Wermutkraut, geschn.	221868	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285802	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285810	6
Caelo	Wermutkraut, geschn.	6101203	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355801	20
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7031301	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355807	10
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174401	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	7011401	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381902	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13381905	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	15408304	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	13174402	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285805	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355804	8
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355802	3
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355805	4
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355808	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	11285803	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	272957	1
Caelo	Wermutkraut, geschn.	277513	1
Galke	Wermutkraut, geschn.	21330	1
Gehe	Wermutkraut, geschn.	11285811	1
Gehe	Wermutkraut, geschn.	13381901	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A121130	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A110324	2
Klenk	Wermutkraut, geschn.	A110324	1
Klenk	Wermutkraut, geschn.	3461A1100324	1
Phoenix	Wermutkraut, geschn.	12103003	8
Phönix	Wermutkraut, geschn.	12355806	7
Sanacorp	Wermutkraut, geschn.	12103002	2
Caelo	Wermutkraut, geschn.	12355803	27
Caelo	Wundkleeblüten, grob gerebelt	13104301	2

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Ysopkraut, geschn.	11374304	1
Caelo	Ysopkraut, geschn.	13143902	1
Caesar & Loretz/ Nowe-da	Ysopkraut, geschn.	11374301	1
Galke	Ysopkraut, geschn.	20939	1

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phönix	Ysopkraut, geschn.	11374306	1
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	11374303	2
Sanacorp	Ysopkraut, geschn.	13336101	7

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zimtrinde, gepulvert (Gewürz)	12242806	2
Caelo	Zimtrinde, gepulvert (Gewürz)	12242815	1
Caelo	Zimtrinde, gepulvert (Gewürz)	12242818	1
Klenk	Zimtrinde, gepulvert (Gewürz)	614B151008	1
Klenk	Zimtrinde, gepulvert (Gewürz)	614B161128	1
Akazie	Zimtrinde, geschn.	20.09.2015	1
Akazien-Apo	Zimtrinde, geschn.	Test	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357909	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	11357912	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309902	3
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309908	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	25111307	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	12309909	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304401	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304415	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304402	2
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304409	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	13304407	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151905	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16061702	1
Fargon / Gehe	Zimtrinde, geschn.	15104201	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	15151902	1
Caelo	Zimtrinde, geschn.	16245105	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A101018	1
Klenk	Zimtrinde, geschn.	610A130927	1
siehe Protokoll	Zimtrinde, geschn.	sieheProtokoll	1
Caelo	Zimtrinde, Stangen	12148904	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	A101018	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	B121016	1
Klenk	Zimtrinde, Stangen	610A101018	1
Phönix	Zimtrinde, Stangen	610A130927	1
Sanacorp	Zimtrinde, Stangen	13231601	1
Ichtyol/Phönix	Zinkorotat-Dihydrat	12B02-N02	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095601	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	81554199	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	11095621	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257802	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257809	2
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257816	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	4012Q-02798	1
Caelo	Zinksulfat-Heptahydrat	12257818	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1105002-01	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1309011_0	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-02	1
Euro OTC	Zinksulfat-Heptahydrat	1201031-2	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149703	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	13341301	1
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301509	2
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301501	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A130708	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A120906	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	A130907	1
Klenk	Zitronengras, geschn.	7721A120906	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Zitronengras, geschn.	13149701	4
Caelo	Zitronengras, geschn.	11301503	1
Wolf	Zitronengras, geschn.	B654	1
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217402	1
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217401	1
Caelo	Zitronenschalen, geschn.	12217404	1
Galke	Zitronenschalen, geschn.	22975	1
Klenk	Zitronenschalen, geschn.	621A130221	1
Klenk	Zitronenschalen, geschn.	621A091016	1
Klenk	Zitronenschalen, geschn.	B130521	1
Klenk	Zitronenschalen, geschn.	A130221	3
Caelo	Zitronenverbenenblätter, geschn.	13037702	1
Caelo	Zitronenverbenenblätter, geschn.	12137505	1
Caelo	Zitronenverbenenblätter, geschn.	12137507	3
Caelo	Zitronenverbenenblätter, geschn.	10018208	1
Klenk	Zitronenverbenenblätter, geschn.	2411B110408	2
Wolf	Zitronenverbenenblätter, geschn.	E-587	1
Wolf	Zitronenverbenenblätter, geschn.	B-312	1
Wolf	Zitronenverbenenblätter, geschn.	23635	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12007504	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165501	2
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	13165504	4
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	15277101	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, gepulvert	15352606	1
Klenk	Zitwerwurzelstock, gepulvert	12007505	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	11091603	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	13010104	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	25111304	1
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	12125301	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	13010102	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	12125304	2
Klenk	Zitwerwurzelstock, geschn.	6941B121025	3
Klenk	Zitwerwurzelstock, geschn.	6941B110329	2
Noweda	Zitwerwurzelstock, geschn.	11091605	3
Caelo	Zitwerwurzelstock, geschn.	111091607	1
vedono	Zitwerwurzelstock, geschn.	13010106	3

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

> *„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“*

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1.* nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

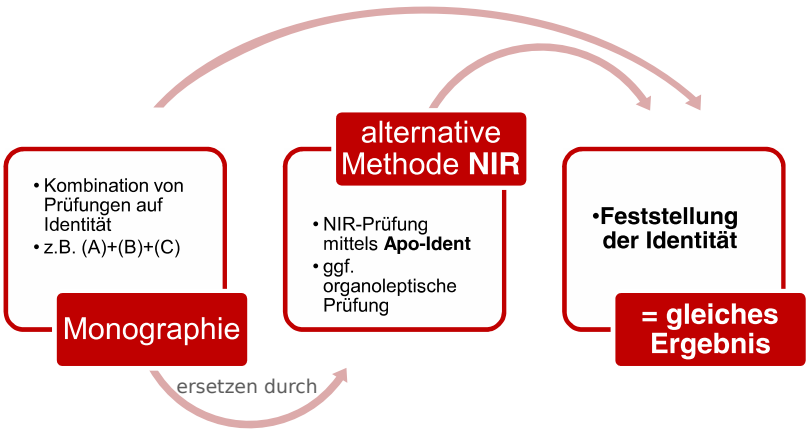

Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von *Apo-Ident* mit dem *Europäischen Arzneibuch*

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von *2.2.40 Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Anhang F: Zusatz zu den Modellen der zweiten Stufe

Wie im allgemeinen Teil der Validierungsdokumentation des *Apo-Ident* im Abschnitt Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen unter *2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)* in *f)* beschrieben, besteht die Möglichkeit für bestimmte Substanzen ein weiteres *chemometrisches Modell* zu erstellen (Zweite-Stufe-Modell) und die Bewertung in mehreren Stufen vorzunehmen.

Substanzen in Stufe-Zwei-Modellen

Für die Substanzklasse *Arzneistoffe Fest* werden folgende Substanzen in den aufgeführten Stufe-Zwei-Modellen differenziert:

Submodell - Submodell 01

Cetylpalmitat 15
Hartfett W35
Hartfett, pastilliert
Hartparaffin, Plätzchen
Kakaobutter
Magnesiumstearat
Natriumdodecylsulfat
Paraffin, mikrokristallin
Wachs, gebleicht
Wachs, gelb

Submodell - Submodell 02

Betamethason, mikronisiert
Dexamethason
Fluocinolonacetonid, mikronisiert
Gramicidin
Methylprednisolon
Prednisolon, mikronisiert
Triamcinolonacetonid
Tyrothricin

Submodell - Submodell 03

alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat
Amphotericin B
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion
Bacitracin
Calciumglycerophosphat
Calciumpantothenat
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s)
Colistinsulfat
Cyanocobalamin
Dexamethason 1:10 Verreibung (Reisstärke)
Erythromycinlactobionat
Estradiol-Hemihydrat
Estriol
Eucalyptusblätter, geschn.
Fructose
Gelatine, weiß
Kartoffelstärke
Maisstärke

Methylcobalamin
Natriumhyaluronat
Nystatin
Oxalsäure
Polymyxin-B-sulfat
Reisstärke
Riboflavin
Scopolaminhydrobromid
Selenhefe
SyrSpend® SF Alka
SyrSpend® SF pH4
Tosylchloramid-Natrium
Triamcinolon, mikronisiert
Weizenstärke

Submodell - Submodell 04

Carbomer 35000 / 50000
Finasterid
Gentamicinsulfat
Magnesiumcitrat
Mg-Ca-K-colaminphosphat
Natriumtetraborat
Neomycinsulfat
Riboflavinphosphat-Natrium
Tobramycinsulfat
Zinkgluconat

Submodell - Submodell 05

Progesteron, mikronisiert
Spironolacton
Testosteronpropionat

Submodell - Submodell 07

Betamethasonvalerat
Budesonid, mikronisiert
Erythromycin

Submodell - Submodell 08

Ephedrinhydrochlorid
Prednisolonacetat
Prednison

Submodell - Submodell 09

Acetylsalicylsäure
Benzoesäure
Dequaliniumchlorid
Dithranol
Eosin gelblich
Levothyroxin-Natrium

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Natriumsalicylat, gepulvert
Oxytetracyclinhydrochlorid
Tannin

Submodell - Submodell 11

Fusidinsäure
Povidon 25, löslich
Povidon-Iod
Ubidecarenon

Submodell - Submodell 12

Clioquinol
Mesalazin
Miconazolnitrat
Nicotinsäure
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat

Submodell - Submodell 13

Alfatradiol
Amifampridin
Amitriptylinhydrochlorid
Capsaicin
Chininhydrochlorid
Ciprofloxacinhydrochlorid
Cyproteronacetat
Heparin-Natrium
Levocarnitin
Methoxsalen
Natriumcitrat
Norethisteronacetat
Oxybutyninhydrochlorid
Prednicarbat, mikronisiert
Pyridoxal-5-phosphat
Saccharose
Tetracain
Triclosan
Valin

Submodell - Submodell 14

Aescin, wasserlöslich
Atropinsulfat
Calciumorotat-Dihydrat
Chinolingelb
Hydrocortison
Kaliumsorbat
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig
Mometasonfuroat, mikronisiert
Phenytoin
Propranololhydrochlorid
Saccharin-Natrium

Thalidomid

Submodell - Submodell 15

Beclometasondipropionat
Betamethasondipropionat, mikronisiert
Clobetasolpropionat

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

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 2020*. 10. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-7517-9)

[4] HiperScan GmbH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013

[5] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013

[6] Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014

[7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)

[8] Kessler, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)

[9] Næs, T. ; Isaksson, T. ; Fearn, T. ; Davies, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)

[10] Hanley, J. A. ; Lippman-Hand, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745

[11] Jovanovic, B. D. ; Levy, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139

[12] Bronstein, I. N. ; Semendjajew, K. A. ; Musiol, G. ; Mühlig, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)

[13] Mahalanobis, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55

[14] Yambor, B. ; Draper, W. ; Beveridge, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)

[15] HiperScan GmbH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012

[16] HiperScan GmbH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012

[17] Cyran ; Rotta: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

17-alpha-Estradiolum, *siehe* Alfatradiol, 73
3,4-Diaminopyridin, *siehe* Amifampridin, 115
4-Aminobenzoesäure, 25
4-Aminopyridin, *siehe* Fampridin, 945
5-Aminolävulinsäurehydrochlorid, *siehe* 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, 29
5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, 29
5-Aminosalicylsäure, *siehe* Mesalazin, 1513

Acaciae gummi dispersione desiccatum, *siehe* Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion, 139
Acetylcystein, 35
Acetylcysteinum, *siehe* Acetylcystein, 35
Acetylsalicylsäure, 41
Aciclovir, 49
Aciclovirum, *siehe* Aciclovir, 49
Acidi aminolevulinici hydrochloridum, *siehe* 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, 29
Acidum 4-aminobenzoicum, *siehe* 4-Aminobenzoesäure, 25
Acidum acetylosalicylicum, *siehe* Acetylsalicylsäure, 41
Acidum acetylsalicylicum, *siehe* Acetylsalicylsäure, 41
Acidum aminolaevulinicum hydrochloricum, *siehe* 5-Aminolevulinsäurehydrochlorid, 29
Acidum ascorbicum, *siehe* Ascorbinsäure, 157
Acidum benzoicum, *siehe* Benzoesäure, 199
Acidum boricum, *siehe* Borsäure, 281
Acidum citricum, *siehe* Citronensäure, 551
Acidum citricum anhydricum, *siehe* Citronensäure, 551
Acidum citricum monohydricum, *siehe* Citronensäure-Monohydrat, 571
Acidum folicum hydricum, *siehe* Folsäure-Hydrat, 963
Acidum fusidicum, *siehe* Fusidinsäure, 987
Acidum fusidinicum, *siehe* Fusidinsäure, 987
Acidum glutamicum, *siehe* Glutaminsäure, 1059
Acidum glutaminicum, *siehe* Glutaminsäure, 1059
Acidum nicotinicum, *siehe* Nicotinsäure, 1819
Acidum oxalicum cryst., *siehe* Oxalsäure, 1881
Acidum palmitoylascorbinicum, *siehe* Palmitoylascorbinsäure, 1917
Acidum salicylicum, *siehe* Salicylsäure, 2237
Acidum sorbicum, *siehe* Sorbinsäure, 2293
Acidum sorbinicum, *siehe* Sorbinsäure, 2293
Acidum stearicum, *siehe* Stearinsäure 50, 2333
Acidum stearinicum, *siehe* Stearinsäure 50, 2333
Acidum tannicum, *siehe* Tannin, 2361
Acidum tartaricum, *siehe* Weinsäure, 2653
Acidum tranexamicum, *siehe* Tranexamsäure, 2481
Acidum-(L)-malicum, *siehe* L-Äpfelsäure, 1331
Adeps solidus, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Adeps solidus W35, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Adrenalinhydrogentartrat, *siehe* Epinephrinhydrogentartrat, 851
Adrenalini tartras, *siehe* Epinephrinhydrogentartrat, 851
Aescin, wasserlöslich, 55
Aescinum solubile, *siehe* Aescin, wasserlöslich, 55
Aethinyloestradiolum, *siehe* Ethinylestradiol, 929
Alanin, 61
Alaninum, *siehe* Alanin, 61
Albendazol, 67
Albendazolum, *siehe* Albendazol, 67
Alcohol cetylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Alcohol cetylicus et stearylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Alcohol cetylicus et stearylicus emulsificans A, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Alcohol cetylstearylicus, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Alcohol cetylstearylicus emulsificans A, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Alcoholes adipis lanae, *siehe* Wollwachsalkohole, 2661
Alcoholes emulsificantes nonionici, *siehe* Nichtionische emulgierende Alkohole, 1807
Alcoholes lanae, *siehe* Wollwachsalkohole, 2661
Alfatradiol, 73
Alfatradiolum, *siehe* Alfatradiol, 73
Allantoin, 85
Allantoinum, *siehe* Allantoin, 85
Allopurinol, 93
Allopurinolum, *siehe* Allopurinol, 93
Alpha-Tocopherolacetat 50% CWS/S Trockenextrakt, *siehe* alpha-Tocopherolacetat-Trocken-konzentrat, 99
alpha-Tocopherolacetat-Trockenkonzentrat, 99

alpha-Tocopherylis acetatis pulvis, *siehe* alpha-Tocopherolacetat-Trocken-konzentrat, 99
Ambroxolhydrochlorid, 105
Ambroxoli hydrochloridum, *siehe* Ambroxolhydrochlorid, 105
Ambroxolum hydrochloricum, *siehe* Ambroxolhydrochlorid, 105
Amifampridin, 115
Amifampridinum, *siehe* Amifampridin, 115
Amiloridhydrochlorid-Dihydrat, 121
Amiloridi hydrochloridum dihydricum, *siehe* Amiloridhydrochlorid-Dihydrat, 121
Amiloridum hydrochloricum dihydricum, *siehe* Amiloridhydrochlorid-Dihydrat, 121
Amitriptylinhydrochlorid, 127
Amitriptylini hydrochloridum, *siehe* Amitriptylinhydrochlorid, 127
Amitriptylinum hydrochloricum, *siehe* Amitriptylinhydrochlorid, 127
Amphotericin B, 133
Amphotericinum B, *siehe* Amphotericin B, 133
Amylum Maydis, *siehe* Stärke, 2319
Amylum oryzae, *siehe* Stärke, 2319
Amylum Solani, *siehe* Stärke, 2319
Amylum tritici, *siehe* Stärke, 2319
Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion, 139
Arabisches Gummi, sprühgetrocknet, *siehe* Arabisches Gummi, getrocknete Dispersion, 139
Argentum proteinicum, *siehe* Silbereiweiß, 2275
Arginin, 145
Argininhydrochlorid, 151
Arginini hydrochloridum, *siehe* Argininhydrochlorid, 151
Argininum, *siehe* Arginin, 145
Argininum hydrochloricum, *siehe* Argininhydrochlorid, 151
Ascorbinsäure, 157
Ascorbylis palmitas, *siehe* Palmitoylascorbinsäure, 1917
Atropini sulfas, *siehe* Atropinsulfat, 165
Atropinsulfat, 165

Bacitracin, 171
Bacitracinum, *siehe* Bacitracin, 171
Baclofen, 179
Baclofenum, *siehe* Baclofen, 179
Beclometasondipropionat, 183
Beclometasoni dipropionas, *siehe* Beclometasondipropionat, 183
Beclometasonum dipropionicum, *siehe* Beclometasondipropionat, 183
Benzocain, 189
Benzocainum, *siehe* Benzocain, 189
Benzoesäure, 199
Benzydaminhydrochlorid, 205
Benzydamini hydrochloridum, *siehe* Benzydaminhydrochlorid, 205
Benzydaminum hydrochloricum, *siehe* Benzydaminhydrochlorid, 205
Betain-Monohydrat, 211
Betainum monohydricum, *siehe* Betain-Monohydrat, 211
Betamethason, *siehe* Betamethason, mikronisiert, 217
Betamethason, mikronisiert, 217
Betamethason-17-valerat, *siehe* Betamethasonvalerat, 235
Betamethasondipropionat, mikronisiert, 223
Betamethasoni dipropionas micronisatum, *siehe* Betamethasondipropionat, mikronisiert, 223
Betamethasoni valeras, *siehe* Betamethasonvalerat, 235
Betamethasonum dipropionicum micronisatum, *siehe* Betamethasondipropionat, mikronisiert, 223
Betamethasonum valerianicum, *siehe* Betamethasonvalerat, 235
Betamethasonum, micronisatum, *siehe* Betamethason, mikronisiert, 217
Betamethasonvalerat, 235
Bifonazol, 259
Bifonazolum, *siehe* Bifonazol, 259
Biotin, 265
Biotinum, *siehe* Biotin, 265
Bismutgallat, basisches, 271
Bismuthi subgallas, *siehe* Bismutgallat, basisches, 271
Bismutum subgallicum, *siehe* Bismutgallat, basisches, 271
Borax, *siehe* Natriumtetraborat, 1783
Borsäure, 281
Budesonid, mikronisiert, 287
Budesonidum micronisatum, *siehe* Budesonid, mikronisiert, 287
Butylhydroxytoluenum, *siehe* Butylhydroxytoluol, 297
Butylhydroxytoluol, 297
Butylscopolaminiumbromid, 305

Calcii ascorbas, *siehe* Calciumascorbat, 311
Calcii ascorbinicum, *siehe* Calciumascorbat, 311
Calcii citras tetrahydricus, *siehe* Calciumcitrat-Tetrahydrat, 317

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Calcii ethylhydrogenfumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Calcium, 939
Calcii ethylhydrogenofumaras, *siehe* Ethylhydrogenfumarat-Calcium, 939
Calcii gluconas, *siehe* Calciumgluconat, 325
Calcii gluconicum, *siehe* Calciumgluconat, 325
Calcii glycerinophosphoricum, *siehe* Calciumglycerophosphat, 333
Calcii glycerophosphas, *siehe* Calciumglycerophosphat, 333
Calcii lactas pentahydricus, *siehe* Calciumlactat-Pentahydrat, 341
Calcii lacticum pentahydricum, *siehe* Calciumlactat-Pentahydrat, 341
Calcii panthothenas, *siehe* Calciumpantothenat, 347
Calcii panthothenicum, *siehe* Calciumpantothenat, 347
Calciumascorbat, 311
Calciumcitrat-Tetrahydrat, 317
Calciumgluconat, 325
Calciumglycerophosphat, 333
Calciumlactat-Pentahydrat, 341
Calciumpantothenat, 347
Campher, racemischer, 355
Camphora racemica, *siehe* Campher, racemischer, 355
Cannabidiol, 361
Capsacinum, *siehe* Capsaicin, 371
Capsaicin, 371
Captopril, 377
Captoprilum, *siehe* Captopril, 377
Carbomer 35000 / 50000, 385
Carbopol® 974P / 980, *siehe* Carbomer 35000 / 50000, 385
Carboxymethylcellulose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), 395
Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), 395
Carmellosum natricum (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), 395
Cellulose, mikrokristallin, 403
Cellulosum microcristallinum, *siehe* Cellulose, mikrokristallin, 403
Cera alba, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Cera flava, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Cetearylalkohol und Ceteareth-20, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Cetylalkohol, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Cetylis palmitas 15, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Cetylium palminicum 15, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Cetylpalmitat 15, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Cetylstearylalkohol, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Cetylstearylalkohole, 409
Chinidini sulfas, *siehe* Chinidinsulfat, 423
Chinidinsulfat, 423
Chinidinsulfat-Dihydrat, *siehe* Chinidinsulfat, 423
Chinindichlorhydrat, *siehe* Chinindihydrochlorid, 429
Chinindihydrochlorid, 429
Chininhydrochlorid, 435
Chininhydrochlorid Dihydrat, *siehe* Chininhydrochlorid, 435
Chinini dihydrochloridum, *siehe* Chinindihydrochlorid, 429
Chinini hydrochloridum, *siehe* Chininhydrochlorid, 435
Chinini sulfas, *siehe* Chininsulfat, 441
Chininsulfat, 441
Chininsulfat Dihydrat, *siehe* Chininsulfat, 441
Chininum dihydrochloricum, *siehe* Chinindihydrochlorid, 429
Chininum hydrochloricum, *siehe* Chininhydrochlorid, 435
Chinolingelb, 447
Chloralhydrat, 453
Chlorali hydras, *siehe* Chloralhydrat, 453
Chloralum hydratum, *siehe* Chloralhydrat, 453
Chloramin-T, *siehe* Tosylchloramid-Natrium, 2475
Chloraminum, *siehe* Tosylchloramid-Natrium, 2475
Chloramphenicol, 461
Chloramphenicolum, *siehe* Chloramphenicol, 461
Chlorhexidindiacetat, 475
Chlorhexidini acetas, *siehe* Chlorhexidindiacetat, 475
Chlorhexidinum aceticum, *siehe* Chlorhexidindiacetat, 475
Chlorocresol, 485
Chlorocresolum, *siehe* Chlorocresol, 485
Chlorprothixenhydrochlorid, 491
Chlorprothixeni hydrochloridum, *siehe* Chlorprothixenhydrochlorid, 491
Chlorprothixenum hydrochloricum, *siehe* Chlorprothixenhydrochlorid, 491
Chlortetracyclinhydrochlorid, 497
Chlortetracyclini hydrochloridum, *siehe* Chlortetracyclinhydrochlorid, 497
Chlortetracyclinum hydrochloricum, *siehe* Chlortetracyclinhydrochlorid, 497
Cholesterin, *siehe* Cholesterol, 505

Cholesterinum, *siehe* Cholesterol, 505
Cholesterol, 505
Cholesterolum, *siehe* Cholesterol, 505
Cholinchlorid, 513
Cholinhydrogentartrat, 519
Cholinii chloridum, *siehe* Cholinchlorid, 513
Cholinii hyrogenotartras, *siehe* Cholinhydrogentartrat, 519
Cholinium bitartaricum, *siehe* Cholinhydrogentartrat, 519
Chondroitinsulfat-Natrium, 525
Ciclopirox olaminum, *siehe* Ciclopirox-Olamin, 529
Ciclopirox-Olamin, 529
Ciclosporin, 537
Ciclosporinum, *siehe* Ciclosporin, 537
Ciprofloxacinhydrochlorid, 545
Ciprofloxacini hydrochloridum, *siehe* Ciprofloxacinhydrochlorid, 545
Citronensäure, 551
Citronensäure, wasserfrei, *siehe* Citronensäure, 551
Citronensäure-Monohydrat, 571
Citrullin, 579
Citrullinum, *siehe* Citrullin, 579
Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, 585
Clindamycinhydrochlorid, 591
Clindamycini hydrochloridum, *siehe* Clindamycinhydrochlorid, 591
Clindamycini phosphas, *siehe* Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, 585
Clindamycinum hydrochloricum, *siehe* Clindamycinhydrochlorid, 591
Clindamycinum phosphoricum, *siehe* Clindamycin-2-dihydrogenphosphat, 585
Clioquinol, 603
Clioquinolum, *siehe* Clioquinol, 603
Clobetasol-17-propionat, *siehe* Clobetasolpropionat, 617
Clobetasoli propionas, *siehe* Clobetasolpropionat, 617
Clobetasolpropionat, 617
Clobetasolum propionicum, *siehe* Clobetasolpropionat, 617
Clonidinhydrochlorid, 637
Clonidini hydrochloridum, *siehe* Clonidinhydrochlorid, 637
Clonidinum hydrochloricum, *siehe* Clonidinhydrochlorid, 637
Clotrimazol, 643
Clotrimazolum, *siehe* Clotrimazol, 643
Coenzym Q10, *siehe* Ubidecarenon, 2593
Coffein, 671
Coffeinum, *siehe* Coffein, 671
Colistini sulfas, *siehe* Colistinsulfat, 679
Colistinsulfat, 679
Colistinum sulfuricum, *siehe* Colistinsulfat, 679
Cromoglicinsäure Dinatriumsalz, *siehe* Natriumcromoglicat, 1743
Cyanocobalamin, *siehe* Cyanocobalamin / Methylcobalamin, 685
Cyanocobalamin / Methylcobalamin, 685
Cyanocobalaminum, *siehe* Cyanocobalamin / Methylcobalamin, 685
Cyproteronacetat, 691
Cyproteroni acetas, *siehe* Cyproteronacetat, 691
Cyproteronum aceticum, *siehe* Cyproteronacetat, 691
Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, 699
Cysteini hydrochloridum monohydricum, *siehe* Cysteinhydrochlorid-Monohydrat, 699
Cystin, 705
Cystinum, *siehe* Cystin, 705

D-Biotin, *siehe* Biotin, 265
Dapson, 711
Dapsonum, *siehe* Dapson, 711
Dequalinii chloridum, *siehe* Dequaliniumchlorid, 717
Dequalinium chloratum, *siehe* Dequaliniumchlorid, 717
Dequaliniumchlorid, 717
Dexamethason, 725
Dexamethasonacetat, 741
Dexamethasoni acetas, *siehe* Dexamethasonacetat, 741
Dexamethasonum, *siehe* Dexamethason, 725
Dexamethasonum aceticum, *siehe* Dexamethasonacetat, 741
Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, 749
Dextromethorphani hydrobromidum, *siehe* Dextromethorphanhydrobromid-Monohydrat, 749
Diclofenac-Natrium, 755
Diclofenacum natricum, *siehe* Diclofenac-Natrium, 755
Diltiazemhydrochlorid, 763
Diltiazemi hydrochloridum, *siehe* Diltiazemhydrochlorid, 763
Diltiazemum hydrochloricum, *siehe* Diltiazemhydrochlorid, 763
Dimethylfumarat, 783
Dinatrii edetas, *siehe* Natriumedetat, 1755
Diphenhydraminhydrochlorid, 787
Diphenhydramini hydrochloridum, *siehe* Diphenhydraminhydrochlorid, 787

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Diphenhydraminum hydrochloricum, *siehe* Diphenhydraminhydrochlorid, 787
Diphenylcyclopropenon, *siehe* Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat, 793
Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat, 793
Diphenylcyclopropenonum, *siehe* Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat, 793
Dithranol, 803
Dithranolum, *siehe* Dithranol, 803
DL-Methioninum, *siehe* Methionin, racemisches, 1537
Doxepinhydrochlorid, 811
Doxepini hydrochloridum, *siehe* Doxepinhydrochlorid, 811
Doxycyclinhyclat, 817
Doxycyclini hyclas, *siehe* Doxycyclinhyclat, 817
Doxylaminhydrogensuccinat, 823
Doxylamini hydrogenosuccinas, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat, 823
Doxylaminsuccinat, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat, 823
Doxylaminum succinicum, *siehe* Doxylaminhydrogensuccinat, 823

Eisen(II)-gluconat, *siehe* Eisen(II)-gluconat-Hydrat, 829
Eisen(II)-gluconat-Hydrat, 829
Emulgade® 1000 NI, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Emulgierender Cetylstearylalkohol (Typ A), *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Enalaprili maleas, *siehe* Enalaprilmaleat, 835
Enalaprilmaleat, 835
Eosin gelblich, 839
Eosinum natricum, *siehe* Eosin gelblich, 839
Ephedrinhydrochlorid, 845
Ephedrini hydrochloridum, *siehe* Ephedrinhydrochlorid, 845
Ephedrinum hydrochloricum, *siehe* Ephedrinhydrochlorid, 845
Epinephrinhydrogentartrat, 851
Erythromycin, 857
Erythromycinum, *siehe* Erythromycin, 857
Estradiol-Hemihydrat, 893
Estradiolbenzoat, 885
Estradioli benzoas, *siehe* Estradiolbenzoat, 885
Estradioli valeras, *siehe* Estradiolvalerat, 903
Estradiolum hemihydricum, *siehe* Estradiol-Hemihydrat, 893
Estradiolvalerat, 903
Estriol, 911
Estriolum, *siehe* Estriol, 911
Ethacridini lactas monohydricus, *siehe* Ethacridinlactat-Monohydrat, 921
Ethacridinlactat-Monohydrat, 921
Ethinylestradiol, 929
Ethinylestradiolum, *siehe* Ethinylestradiol, 929
Ethosuximid, 935
Ethosuximidum, *siehe* Ethosuximid, 935
Ethylhydrogenfumarat-Calcium, 939

Fampridin, 945
Fampridinum, *siehe* Fampridin, 945
Ferrosi gluconas hydricus, *siehe* Eisen(II)-gluconat-Hydrat, 829
Finasterid, 951
Finasteridum, *siehe* Finasterid, 951
Fluocinolonacetonid, mikronisiert, 957
Fluocinoloni acetonidum micron., *siehe* Fluocinolonacetonid, mikronisiert, 957
Fluocinolonum acetonatum micron., *siehe* Fluocinolonacetonid, mikronisiert, 957
Folsäure-Hydrat, 963
Fructose, 969
Fructosum, *siehe* Fructose, 969
Furosemid, 981
Furosemidum, *siehe* Furosemid, 981
Fusidinsäure, 987

Gabapentin, 993
Gabapentinum, *siehe* Gabapentin, 993
Galactose, 997
Galactosum, *siehe* Galactose, 997
Gelatina alba, *siehe* Gelatine, weiß, 1003
Gelatine, *siehe* Gelatine, weiß, 1003
Gelatine, weiß, 1003
Gentamicini sulfas, *siehe* Gentamicinsulfat, 1009
Gentamicinsulfat, 1009
Glucose, 1025
Glucose-Monohydrat, 1035
Glucosum, *siehe* Glucose, 1025
Glucosum monohydricum, *siehe* Glucose-Monohydrat, 1035
Glutamin, 1053
Glutaminsäure, 1059
Glutaminum, *siehe* Glutamin, 1053
Glutathion, 1065
Glutathionum, *siehe* Glutathion, 1065
Glycerinmonostearat 40-55%, *siehe* Monostearate, 1663
Glycerinmonostearat 60, *siehe* Monostearate, 1663
Glycerinmonostearat selbstemulgierend TEGIN®, *siehe* Monostearate, 1663

Glycerinmonostearat, emulgierend, TYP II, 32/36, Kalium, *siehe* Monostearate, 1663
Glycerinum monostearinicum 60, *siehe* Monostearate, 1663
Glycerinum monostearinicum emulsificantes, *siehe* Monostearate, 1663
Glyceroli monostearas 40–55, *siehe* Monostearate, 1663
Glyceroli monostearates 60, *siehe* Monostearate, 1663
Glyceroli monostearates emulsificantes, *siehe* Monostearate, 1663
Glycerolmonostearat 40-55%, *siehe* Monostearate, 1663
Glycerolmonostearat 60, *siehe* Monostearate, 1663
Glycerolmonostearat, emulgierend, *siehe* Monostearate, 1663
Glycin, 1071
Glycinum, *siehe* Glycin, 1071
Glycopyrronii bromidum, *siehe* Glycopyrroniumbromid, 1077
Glycopyrroniumbromid, 1077
Gramicidin, 1083
Gramicidinum, *siehe* Gramicidin, 1083
Griseofulvin, 1089
Griseofulvinum, *siehe* Griseofulvin, 1089
Guaifenesin, 1095
Guaifenesinum, *siehe* Guaifenesin, 1095
Guajacolum glycerinicum, *siehe* Guaifenesin, 1095

Harnstoff, 1101
Hartfett W35, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Hartfett, pastilliert, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Hartparaffin, Plätzchen, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Heparin-Natrium, 1123
Heparinum natricum, *siehe* Heparin-Natrium, 1123
Histamindihydrochlorid, 1129
Histamini dihydrochloridum, *siehe* Histamindihydrochlorid, 1129
Histaminum hydrochloricum, *siehe* Histamindihydrochlorid, 1129
Histidin, 1135
Histidinum, *siehe* Histidin, 1135
Hyaluronsäure-Natrium-Salz, *siehe* Natriumhyaluronat, 1765
Hydrochinon, 1141
Hydrochinonum, *siehe* Hydrochinon, 1141
Hydrochlorothiazid, 1149
Hydrochlorothiazidum, *siehe* Hydrochlorothiazid, 1149
Hydrocortison, 1157
Hydrocortisonacetat, 1177
Hydrocortisoni acetas, *siehe* Hydrocortisonacetat, 1177
Hydrocortisonum, *siehe* Hydrocortison, 1157
Hydrocortisonum aceticum, *siehe* Hydrocortisonacetat, 1177
Hydroxyethylcellulose (10.000 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulose (300 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulose (5000 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulose (9000 mPa · s), *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulosum, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulosum 250 M, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulosum G 300, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulosum H 300, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxyethylcellulosum HX, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Hydroxypropylcellulose (300 mPa · s), *siehe* Methylcellulosen, 1559
Hydroxypropylcellulosum (300 mPa · s), *siehe* Methylcellulosen, 1559
Hyoscini butylbromidum, *siehe* Butylscopolaminiumbromid, 305
Hypromellose 4000, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Hypromellose E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Hypromellosum E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen, 1559

Ibuprofen, 1215
Ibuprofenum, *siehe* Ibuprofen, 1215
Indometacin, 1221
Indometacinum, *siehe* Indometacin, 1221
Iodoform, 1227
Iodoformium, *siehe* Iodoform, 1227
Ipratropii bromidum, *siehe* Ipratropiumbromid, 1235
Ipratropium bromatum, *siehe*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Ipratropiumbromid, 1235
Ipratropiumbromid, 1235
Isoleucin, 1241
Isoleucinum, *siehe* Isoleucin, 1241
Isorbidi dinitras 40%, *siehe* Isosorbiddinitrat 40%, 1247
Isosobidum dinatricum 40%, *siehe* Isosorbiddinitrat 40%, 1247
Isosorbiddinitrat 40%, 1247
Isoxsuprinhydrochlorid, 1257
Isoxsuprini hydrochloridum, *siehe* Isoxsuprinhydrochlorid, 1257

Jodoformium, *siehe* Iodoform, 1227

Kakaobutter, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Kalii bitartaricum, *siehe* Kaliumhydrogentartrat, 1271
Kalii citras, *siehe* Kaliumcitrat, 1263
Kalii citricum, *siehe* Kaliumcitrat, 1263
Kalii hydrogentartras, *siehe* Kaliumhydrogentartrat, 1271
Kalii natrii tartras tetrahydricus, *siehe* Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat, 1277
Kalii sorbas, *siehe* Kaliumsorbat, 1283
Kalii sorbinicum, *siehe* Kaliumsorbat, 1283
Kalii sulfuajacolicum, *siehe* Sulfogaiacol-Hydrat, 2351
Kalii tartaricum, *siehe* Kaliumtartrat-Hemihydrat, 1295
Kalii tartras hemihydricus, *siehe* Kaliumtartrat-Hemihydrat, 1295
Kaliumcitrat, 1263
Kaliumhydrogentartrat, 1271
Kaliumnatriumtartrat-Tetrahydrat, 1277
Kaliumsorbat, 1283
Kaliumtartrat-Hemihydrat, 1295
Kampfer, racemisch, *siehe* Campher, racemischer, 355
Kartoffelstärke, *siehe* Stärke, 2319
Ketaminhydrochlorid, 1301
Ketamini hydrochloridum, *siehe* Ketaminhydrochlorid, 1301
Ketaminum hydrochloricum, *siehe* Ketaminhydrochlorid, 1301
Ketoconazol, 1307
Ketoconazolum, *siehe* Ketoconazol, 1307
Kleesäure, *siehe* Oxalsäure, 1881
Klucel GF®, *siehe* Methylcellulosen, 1559

L-Äpfelsäure, 1331
L-Alanin, *siehe* Alanin, 61
L-Arginin, *siehe* Arginin, 145
L-Argininhydrochlorid, *siehe* Argininhydrochlorid, 151
L-Carnitin, *siehe* Levocarnitin, 1343
L-Citrullin, *siehe* Citrullin, 579
L-Glutamin, *siehe* Glutamin, 1053
L-Glutaminsäure, *siehe* Glutaminsäure, 1059
L-Glutathion, *siehe* Glutathion, 1065
L-Glutathionum, *siehe* Glutathion, 1065
L-Histidin, *siehe* Histidin, 1135
L-Leucin, *siehe* Leucin, 1337
L-Lysinhydrochlorid, *siehe* Lysinhydrochlorid, 1391
L-Methionin, *siehe* Methionin, 1531
L-Ornithinaspartat, *siehe* Ornithinaspartat, 1869
L-Ornithinhydrochlorid, *siehe* Ornithinhydrochlorid, 1875
L-Phenylalanin, *siehe* Phenylalanin, 1963
L-Prolin, *siehe* Prolin, 2133
L-Prolinum, *siehe* Prolin, 2133
L-Serin, *siehe* Serin, 2269
L-Threonin, *siehe* Threonin, 2457
L-Tryptophan, *siehe* Tryptophan, 2575
L-Tyrosin, *siehe* Tyrosin, 2581
L-Valin, *siehe* Valin, 2605
Lactose-Monohydrat, 1315
Lactosum monohydricum, *siehe* Lactose-Monohydrat, 1315
Lanette® N, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Lanette® O, *siehe* Cetylstearylalkohole, 409
Lecithinum e sojae plv., *siehe* Sojalecithin (Instantform), 2287
Leucin, 1337
Leucinum, *siehe* Leucin, 1337
Levocarnitin, 1343
Levocarnitivum, *siehe* Levocarnitin, 1343
Levomenthol, *siehe* Menthol, 1491
Levomentholum, *siehe* Menthol, 1491
Levothyroxin-Natrium, 1349
Levothyroxinum natrii, *siehe* Levothyroxin-Natrium, 1349
Lidocain, 1355
Lidocainhydrochlorid-Monohydrat, 1367
Lidocaini hydrochloridum monohydricum, *siehe* Lidocainhydrochlorid-Monohydrat, 1367
Lidocainum, *siehe* Lidocain, 1355
Lithii orotas monohydricim, *siehe* Lithiumorotat-Monohydrat, 1385
Lithiumorotat-Monohydrat, 1385
Lysinhydrochlorid, 1391
Lysini hydrochloridum, *siehe* Lysinhydrochlorid, 1391

Macrogol 1500, 1397
Macrogol 4000, 1403
Macrogolum 1500, *siehe* Macrogol 1500, 1397
Macrogolum 4000, *siehe* Macrogol 4000, 1403
Magnesii aspartas tetrahydricus, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-

Tetrahydrat, 1425
Magnesii asparticum tetrahydricum, *siehe* Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, 1425
Magnesii citras, *siehe* Magnesiumcitrat, 1419
Magnesii citricum, *siehe* Magnesiumcitrat, 1419
Magnesii hydrogenocitras hydricus, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, 1431
Magnesii hydrogenocitricum hydricum, *siehe* Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, 1431
Magnesii orotas dihydricus, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat, 1441
Magnesii oroticum dihydricum, *siehe* Magnesiumorotat-Dihydrat, 1441
Magnesii stearas, *siehe* Magnesiumstearat, 1447
Magnesii stearinicum, *siehe* Magnesiumstearat, 1447
Magnesiumcitrat, 1419
Magnesiumhydrogenaspartat-Tetrahydrat, 1425
Magnesiumhydrogencitrat, wasserhaltig, 1431
Magnesiumorotat-Dihydrat, 1441
Magnesiumstearat, 1447
Maisstärke, *siehe* Stärke, 2319
Manganorotat-Dihydrat, 1453
Mannitol, 1457
Mannitolum, *siehe* Mannitol, 1457
Maydis amylum, *siehe* Stärke, 2319
Mecobalamin, *siehe* Cyanocobalamin / Methylcobalamin, 685
Melatonin, 1479
Melatoninum, *siehe* Melatonin, 1479
Menthol, 1491
Mentholum, *siehe* Menthol, 1491
Mepivacainhydrochlorid, 1507
Mepivacaini hydrochloridum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid, 1507
Mepivacainum hydrochloricum, *siehe* Mepivacainhydrochlorid, 1507
Mesalazin, 1513
Mesalazinum, *siehe* Mesalazin, 1513
Metamizol-Natrium-Monohydrat, 1519
Metamizolum natricum monohydricum, *siehe* Metamizol-Natrium-Monohydrat, 1519
Methacholinchlorid, *siehe* Methacholiniumchlorid, 1525
Methacholinii chloridum, *siehe* Methacholiniumchlorid, 1525
Methacholinium chloratum, *siehe* Methacholiniumchlorid, 1525
Methacholiniumchlorid, 1525
Methionin, 1531
Methionin, racemisches, 1537
Methioninum, *siehe* Methionin, 1531
Methocel E4M®, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Methoxsalen, 1543
Methoxsalenum, *siehe* Methoxsalen, 1543
Methyl-4-hydroxybenzoat, 1551
Methylcellulose, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Methylcellulose A4C Prem, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Methylcellulose Typ 400, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Methylcellulosen, 1559
Methylcellulosum, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Methylcobalamin, *siehe* Cyanocobalamin / Methylcobalamin, 685
Methylhydroxypropylcellulose E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Methylhydroxypropylcellulosum E4M Prem, *siehe* Methylcellulosen, 1559
Methylis parahydroxybenzoas, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat, 1551
Methylis parahydroxybenzoas natricus, *siehe* Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, 1771
Methylium parahydroxybenzoicum, *siehe* Methyl-4-hydroxybenzoat, 1551
Methylprednisolon, 1571
Methylprednisolonum, *siehe* Methylprednisolon, 1571
Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat, 1577
Metoclopramidi hydrochloridum monohydricum, *siehe* Metoclopramidhydrochlorid-Monohydrat, 1577
Metoprololi tartras, *siehe* Metoprololtartrat, 1583
Metoprololtartrat, 1583
Metronidazol, 1589
Metronidazolum, *siehe* Metronidazol, 1589
Miconazoli nitras, *siehe* Miconazolnitrat, 1613
Miconazolnitrat, 1613
Miconazolum nitricum, *siehe* Miconazolnitrat, 1613
Mikrokristallines Paraffin, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Minoxidil, 1629
Minoxidilum, *siehe* Minoxidil, 1629
Mometasonfuroat, mikronisiert, 1647
Mometasoni furoas micronisatum, *siehe* Mometasonfuroat, mikronisiert, 1647
Mometasonum furanicum micronisatum, *siehe* Mometasonfuroat, mikronisiert, 1647

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Monostearate, 1663
Mupirocin-Calcium, 1673
Mupirocinum calcicum, *siehe* Mupirocin-Calcium, 1673
myo-Inositol, 1679
myo-Inositolum, *siehe* myo-Inositol, 1679

N-Acetyl-L-Cystein, *siehe* Acetylcystein, 35
Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, 1685
Naloxoni hydrochloridum dihydricum, *siehe* Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, 1685
Naphazolinhydrochlorid, 1691
Naphazolini hydrochloridum, *siehe* Naphazolinhydrochlorid, 1691
Naphazolini nitras, *siehe* Naphazolinnitrat, 1699
Naphazolinnitrat, 1699
Naphazolinum hydrochloricum, *siehe* Naphazolinhydrochlorid, 1691
Naphazolinum nitricum, *siehe* Naphazolinnitrat, 1699
Naproxen, 1705
Naproxenum, *siehe* Naproxen, 1705
Natrii acetas trihydricum, *siehe* Natriumacetat-Trihydrat, 1709
Natrii ascorbas, *siehe* Natriumascorbat, 1715
Natrii ascorbinicum, *siehe* Natriumascorbat, 1715
Natrii benzoas, *siehe* Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat, 793
Natrii benzoicum, *siehe* Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat, 793
Natrii calcii edetas, *siehe* Natriumcalciumedetat, 1721
Natrii carboxymethylcellulosi (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), 395
Natrii citras, *siehe* Natriumcitrat, 1727
Natrii cromoglicas, *siehe* Natriumcromoglicat, 1743
Natrii cromoglicinicum, *siehe* Natriumcromoglicat, 1743
Natrii cyclamas, *siehe* Natriumcyclamat, 1749
Natrii cyclamicum, *siehe* Natriumcyclamat, 1749
Natrii diclofenaci, *siehe* Diclofenac-Natrium, 755
Natrii heparini, *siehe* Heparin-Natrium, 1123
Natrii hyaluronas, *siehe* Natriumhyaluronat, 1765
Natrii lactoflavini phosphoricum, *siehe* Riboflavinphosphat-Natrium, 2199
Natrii laurilsulfas, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Natrii salicylas plv., *siehe* Natriumsalicylat, gepulvert, 1777
Natrium methylparahydroxybenzoicum, *siehe* Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, 1771
Natriumacetat-Trihydrat, 1709
Natriumascorbat, 1715
Natriumbenzoat, *siehe* Diphenylcyclopropenon/Natriumbenzoat, 793
Natriumcalciumedetat, 1721
Natriumcarboxymethylcellulose (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), *siehe* Carmellose-Natrium (400 / 450 / 500 / 600 / 1600 / 2000 mPa · s), 395
Natriumcitrat, 1727
Natriumcitrat-Dihydrat, *siehe* Natriumcitrat, 1727
Natriumcromoglicat, 1743
Natriumcyclamat, 1749
Natriumdodecylsulfat, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Natriumedetat, 1755
Natriumhyaluronat, 1765
Natriumlaurylsulfat, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, 1771
Natriumsalicylat, gepulvert, 1777
Natriumtetraborat, 1783
Natrosol® 250 G Pharm, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Natrosol® 250 HX, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Natrosol® 250 M, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Neomycini sulfas, *siehe* Neomycinsulfat, 1789
Neomycinsulfat, 1789
Neostigminbromid, 1801
Neostigmini bromidum, *siehe* Neostigminbromid, 1801
Niacin, *siehe* Nicotinsäure, 1819
Nichtionische emulgierende Alkohole, 1807
Nicotinamid, 1813
Nicotinamidum, *siehe* Nicotinamid, 1813
Nicotinsäure, 1819
Norethisteronacetat, 1825
Norethisteroni acetas, *siehe* Norethisteronacetat, 1825
Norethisteronum aceticum, *siehe* Norethisteronacetat, 1825
Nystatin, 1831
Nystatinum, *siehe* Nystatin, 1831

Octenidindihydrochlorid, 1843
Octenidini dihydrochloridum, *siehe* Octenidindihydrochlorid, 1843
Oestradiolum hemihydricum, *siehe* Estradiol-Hemihydrat, 893
Oestradiolum valerianicum, *siehe* Estradiolvalerat, 903
Oestriolum, *siehe* Estriol, 911
Ofloxacin, 1855
Ofloxacinum, *siehe* Ofloxacin, 1855
Omeprazol, 1861
Omeprazolum, *siehe* Omeprazol, 1861
Ornithinaspartat, 1869
Ornithinhydrochlorid, 1875
Ornithini aspartas, *siehe* Ornithinaspartat, 1869
Ornithini hydrochloridum, *siehe* Ornithinhydrochlorid, 1875
Ornithinum asparticum, *siehe* Ornithinaspartat, 1869
Ornithinum hydrochloricum, *siehe* Ornithinhydrochlorid, 1875
Oryzae amylum, *siehe* Stärke, 2319
Oxalsäure, 1881
Oxetacain, 1887
Oxetacainum, *siehe* Oxetacain, 1887
Oxybuprocainhydrochlorid, 1893
Oxybuprocaini hydrochloridum, *siehe* Oxybuprocainhydrochlorid, 1893
Oxybuprocainum hydrochloricum, *siehe* Oxybuprocainhydrochlorid, 1893
Oxybutyninhydrochlorid, 1899
Oxybutynini hydrochloridum, *siehe* Oxybutyninhydrochlorid, 1899
Oxybutyninum hydrochloricum, *siehe* Oxybutyninhydrochlorid, 1899
Oxytetracyclinhydrochlorid, 1907
Oxytetracyclini hydrochloridum, *siehe* Oxytetracyclinhydrochlorid, 1907
Oxytetracyclinum hydrochloricum, *siehe* Oxytetracyclinhydrochlorid, 1907

p-Aminobenzoesäure, *siehe* 4-Aminobenzoesäure, 25
Palmitoylascorbinsäure, 1917
Pancreatinum, *siehe* Pankreas-Pulver, 1927
Pancreatis pulvis, *siehe* Pankreas-Pulver, 1927
Pankreas-Pulver, 1927
Papaverinhydrochlorid, 1933
Papaverini hydrochloridum, *siehe* Papaverinhydrochlorid, 1933
Papaverinum hydrochloricum, *siehe* Papaverinhydrochlorid, 1933
Paracetamol, 1939
Paracetamolum, *siehe* Paracetamol, 1939
Paraffin, mikrokristallin, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Paraffinum durum in rotulis, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Paraffinum microcristallinum, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Paraffinum solidum in rotulis, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Pastilliertes Hartfett, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Patentblau V, 1945
Phenazon, 1951
Phenazonum, *siehe* Phenazon, 1951
Pheniramini maleas, *siehe* Pheniraminmaleat, 1957
Pheniraminmaleat, 1957
Pheniraminum maleinicum, *siehe* Pheniraminmaleat, 1957
Phenylalanin, 1963
Phenylalaninum, *siehe* Phenylalanin, 1963
Phenylbutazon, 1969
Phenylbutazonum, *siehe* Phenylbutazon, 1969
Phenylephrinhydrochlorid, 1975
Phenylephrini hydrochloridum, *siehe* Phenylephrinhydrochlorid, 1975
Phenylephrinum hydrochloricum, *siehe* Phenylephrinhydrochlorid, 1975
Phenytoin, 1983
Phenytoinum, *siehe* Phenytoin, 1983
Pilocarpinhydrochlorid, 1989
Pilocarpini hydrochloridum, *siehe* Pilocarpinhydrochlorid, 1989
Pilocarpinum hydrochloricum, *siehe* Pilocarpinhydrochlorid, 1989
Poloxamer 407, 1995
Poloxamera, *siehe* Poloxamer 407, 1995
Polyaethylenglycolum 1500, *siehe* Macrogol 1500, 1397
Polyaethylenglycolum 4000, *siehe* Macrogol 4000, 1403
Polymyxin E sulfat, *siehe* Colistinsulfat, 679
Polymyxin-B-sulfat, 2001
Polymyxini B sulfas, *siehe* Polymyxin-B-sulfat, 2001
Povidon 25, löslich, 2009
Povidon K 25, *siehe* Povidon 25, löslich, 2009
Povidon-Iod, 2015
Povidonum 25, solubile, *siehe* Povidon 25, löslich, 2009
Povidonum iodinatum, *siehe* Povidon-Iod, 2015
Prasteron, 2021
Prasteronum, *siehe* Prasteron, 2021
Prednicarbat, mikronisiert, 2029
Prednicarbatum micronisatum, *siehe* Prednicarbat, mikronisiert, 2029
Prednisolinum aceticum, *siehe*

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Prednisolonacetat, 2069
Prednisolon Hemisuccinat, *siehe* Prednisolon Hydrogensuccinat, 2047
Prednisolon Hydrogensuccinat, 2047
Prednisolon, mikronisiert, 2053
Prednisolonacetat, 2069
Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, 2085
Prednisoloni acetas, *siehe* Prednisolonacetat, 2069
Prednisoloni hydrogenosuccinas, *siehe* Prednisolon Hydrogensuccinat, 2047
Prednisoloni natrii phosphas, *siehe* Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, 2085
Prednisolonum micronisatum, *siehe* Prednisolon, mikronisiert, 2053
Prednisolonum natrii phosphoricum, *siehe* Prednisolondihydrogenphosphat-Dinatrium, 2085
Prednison, 2093
Prednisonum, *siehe* Prednison, 2093
Pregnenolon, 2099
Pregnenolonum, *siehe* Pregnenolon, 2099
Prilocainhydrochlorid, 2105
Prilocaini hydrochloridum, *siehe* Prilocainhydrochlorid, 2105
Prilocainum hydrochloricum, *siehe* Prilocainhydrochlorid, 2105
Procainhydrochlorid, 2111
Procaini hydrochloridum, *siehe* Procainhydrochlorid, 2111
Procainum hydrochloricum, *siehe* Procainhydrochlorid, 2111
Progesteron, mikronisiert, 2117
Progesteronum micronisatum, *siehe* Progesteron, mikronisiert, 2117
Prolin, 2133
Prolinum, *siehe* Prolin, 2133
Promethazinhydrochlorid, 2139
Promethazini hydrochloridum, *siehe* Promethazinhydrochlorid, 2139
Promethazinum hydrochloricum, *siehe* Promethazinhydrochlorid, 2139
Propranololhydrochlorid, 2145
Propranololi hydrochloridum, *siehe* Propranololhydrochlorid, 2145
Propranololum hydrochloricum, *siehe* Propranololhydrochlorid, 2145
Propyl-4-hydroxybenzoat, 2155
Propylis parahydroxybenzoas, *siehe* Propyl-4-hydroxybenzoat, 2155
Propylium parahydroxybenzoicum, *siehe* Propyl-4-hydroxybenzoat, 2155
Propyphenazon, 2161
Propyphenazonum, *siehe* Propyphenazon, 2161
Pyridoxal-5-phosphat, 2167
Pyridoxali phosphas, *siehe* Pyridoxal-5-phosphat, 2167
Pyridoxinhydrochlorid, 2173
Pyridoxini hydrochloridum, *siehe* Pyridoxinhydrochlorid, 2173

Reisstärke, *siehe* Stärke, 2319
Resorcin, 2179
Resorcinolum, *siehe* Resorcin, 2179
Resorcinum, *siehe* Resorcin, 2179
Ribavirin, 2185
Ribavirinum, *siehe* Ribavirin, 2185
Riboflavin, 2191
Riboflavini natrii phosphas, *siehe* Riboflavinphosphat-Natrium, 2199
Riboflavinphosphat-Natrium, 2199
Riboflavinum, *siehe* Riboflavin, 2191
Rofetan® NS, *siehe* Nichtionische emulgierende Alkohole, 1807
Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat, 2205
Ropivacaini hydrochloridum monohydricum, *siehe* Ropivacainhydrochlorid-Monohydrat, 2205

Saccharin-Natrium, 2211
Saccharinum natricum, *siehe* Saccharin-Natrium, 2211
Saccharinum solubile, *siehe* Saccharin-Natrium, 2211
Saccharose, 2219
Saccharum, *siehe* Saccharose, 2219
Saccharum lactis, *siehe* Lactose-Monohydrat, 1315
Salbutamoli sulfas, *siehe* Salbutamolsulfat, 2233
Salbutamolsulfat, 2233
Salbutamolum sulfuricum, *siehe* Salbutamolsulfat, 2233
Salicylsäure, 2237
Scopolaminhydrobromid, 2257
Scopolamini butylbromidum, *siehe* Butylscopolaminiumbromid, 305
Scopolamini hydrobromidum, *siehe* Scopolaminhydrobromid, 2257
Selenhefe, 2263
Serin, 2269
Serinum, *siehe* Serin, 2269
Silbereiweiß, 2275
Sildenafilcitrat, 2279
Sildenafili citras, *siehe* Sildenafilcitrat, 2279
Softisan® 601, *siehe* Monostearate, 1663
Sojalecithin (Instantform), 2287
Solani amylum, *siehe* Stärke, 2319
Sorbinsäure, 2293

Sorbitani stearas, *siehe* Monostearate, 1663
Sorbitanmonostearat, *siehe* Monostearate, 1663
Sorbitanum monostearinicum, *siehe* Monostearate, 1663
Sorbitol, 2301
Sorbitolum, *siehe* Sorbitol, 2301
Span® 60, *siehe* Monostearate, 1663
Spironolacton, 2309
Spironolactonum, *siehe* Spironolacton, 2309
Stärke, 2319
Stearinsäure, *siehe* Stearinsäure 50, 2333
Stearinsäure 50, 2333
Sulfacetamid, 2339
Sulfacetamidum, *siehe* Sulfacetamid, 2339
Sulfadiazin, 2345
Sulfadiazinum, *siehe* Sulfadiazin, 2345
Sulfogaiacol-Hydrat, 2351
Sulfoguaiacolum hydricum, *siehe* Sulfogaiacol-Hydrat, 2351
SyrSpend® SF Alka, *siehe* Stärke, 2319
SyrSpend® SF pH4, *siehe* Stärke, 2319

Tacrolimus-Monohydrat, 2357
Tacrolimusum monohydricum, *siehe* Tacrolimus-Monohydrat, 2357
Tannin, 2361
Tanninum, *siehe* Tannin, 2361
Taurin, 2369
Taurinum, *siehe* Taurin, 2369
Testosteron, 2375
Testosteroni propionas, *siehe* Testosteronpropionat, 2383
Testosteronpropionat, 2383
Testosteronum, *siehe* Testosteron, 2375
Testosteronum propionicum, *siehe* Testosteronpropionat, 2383
Tetracain, 2395
Tetracainhydrochlorid, 2403
Tetracaini hydrochloridum, *siehe* Tetracainhydrochlorid, 2403
Tetracainum, *siehe* Tetracain, 2395
Tetracyclinhydrochlorid, 2417
Tetracyclini hydrochloridum, *siehe* Tetracyclinhydrochlorid, 2417
Tetracyclinum hydrochloricum, *siehe* Tetracyclinhydrochlorid, 2417
Thalidomid, 2427
Thalidomidum, *siehe* Thalidomid, 2427
Theobromatis oleum, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Theophyllin, 2433
Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, 2439
Theophyllinum, *siehe* Theophyllin, 2433
Theophyllinum aethylendiaminum hydricum, *siehe* Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, 2439
Theophyllinum et ethylendiaminum hydricum, *siehe* Theophyllin-Ethylendiamin-Hydrat, 2439
Thiaminchloridhydrochlorid, 2445
Thiamini hydrochloridum, *siehe* Thiaminchloridhydrochlorid, 2445
Thiomersal, 2451
Thiomersalum, *siehe* Thiomersal, 2451
Threonin, 2457
Threoninum, *siehe* Threonin, 2457
Thymol, 2463
Thymolum, *siehe* Thymol, 2463
Tobramycini sulfas, *siehe* Tobramycinsulfat, 2469
Tobramycinsulfat, 2469
Tobramycinum sulfuricum, *siehe* Tobramycinsulfat, 2469
Tosylchloramid-Natrium, 2475
Tosylchloramidum natricum, *siehe* Tosylchloramid-Natrium, 2475
Tranexamsäure, 2481
Tretinoin, 2487
Tretinoinum, *siehe* Tretinoin, 2487
Triamcinolon, mikronisiert, 2501
Triamcinolonacetonid, 2507
Triamcinoloni acetonidum, *siehe* Triamcinolonacetonid, 2507
Triamcinolonum, *siehe* Triamcinolon, mikronisiert, 2501
Triamcinolonum acetonatum, *siehe* Triamcinolonacetonid, 2507
Triclosan, 2533
Triclosanum, *siehe* Triclosan, 2533
Tritici amylum, *siehe* Stärke, 2319
Trometamol, 2559
Trometamolum, *siehe* Trometamol, 2559
Tropicamid, 2569
Tropicamidum, *siehe* Tropicamid, 2569
Tryptophan, 2575
Tryptophanum, *siehe* Tryptophan, 2575
Tylose® H 300, *siehe* Hydroxyethylcellulosen (300 / 5000 / 9000 / 10.000 mPa · s), 1197
Tyrosin, 2581
Tyrosinum, *siehe* Tyrosin, 2581
Tyrothricin, 2587
Tyrothricinum, *siehe* Tyrothricin, 2587

Ubidecarenon, 2593
Ubidecarenonum, *siehe* Ubidecarenon, 2593
Urea pura, *siehe* Harnstoff, 1101
Ureum, *siehe* Harnstoff, 1101
Uridin, 2599
Uridinum, *siehe* Uridin, 2599

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.9*, Bericht *50-2.4-2022-04*

Valin, 2605
Valinum, *siehe* Valin, 2605
Vancomycinhydrochlorid, 2611
Vancomycini hydrochloridum, *siehe* Vancomycinhydrochlorid, 2611
Vanillin, 2617
Vanillinum, *siehe* Vanillin, 2617
Vitamin B12, *siehe* Cyanocobalamin / Methylcobalamin, 685
Vitamin-A-Säure, *siehe* Tretinoin, 2487

Wachs, gebleicht, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Wachs, gelb, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Wachse / Fette, 2623
Weinsäure, 2653
Weizenstärke, *siehe* Stärke, 2319
Witepsol® W25, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Witepsol® W35, *siehe* Wachse / Fette, 2623
Wollwachsalkohole, 2661
Wollwachsalkohole (pestizidarm), *siehe* Wollwachsalkohole, 2661

Xylitol, 2667
Xylitolum, *siehe* Xylitol, 2667
Xylometazolinhydrochlorid, 2673
Xylometazolini hydrochloridum, *siehe* Xylometazolinhydrochlorid, 2673
Xylometazolinum hydrochloricum, *siehe* Xylometazolinhydrochlorid, 2673
Xylose, 2679
Xylosum, *siehe* Xylose, 2679

Zinci acetas dihydricus, *siehe* Zinkacetat-Dihydrat, 2685
Zinci gluconas, *siehe* Zinkgluconat, 2691
Zinci stearas, *siehe* Zinkstearat, 2697
Zincum aceticum purum, *siehe* Zinkacetat-Dihydrat, 2685
Zinkacetat-Dihydrat, 2685
Zinkgluconat, 2691
Zinkstearat, 2697